ANNALES

DES

SCIENCES NATURELLES

ZOOLOGIE

COMPRENANT

L'ANATOMIE, LA PHYSIOLOGIE, LA CLASSIFICATION
ET L'HISTOIRE NATURELLE DES ANIMAUX

PUBLIÉE SOUS LA DIRECTION DE

M. EDMOND PERRIER

DIXIÈME SÉRIE

TOME IV

PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain

1920

Tous droits de traduction et de reproduction
réservés pour tous pays.

CONTRIBUTION A LA CONNAISSANCE

DE LA

PHYSIOLOGIE DES SUBSTANCES GRASSES ET LIPOÏDIQUES

Par Émile-F. TERROINE

INTRODUCTION

« *Un chapitre des plus intéressants, — on peut ajouter des plus indispensables, — pour compléter l'histoire de la fonction énergétique des êtres vivants, c'est celui de l'évolution de la graisse dans l'organisme, particulièrement des animaux... Malheureusement, les documents les plus essentiels manquent encore pour l'écrire. Même ses cadres généraux nous font défaut en grande partie.* » Ce qu'écrivait ainsi Morat en 1904 était profondément vrai. Sans avoir été totalement délaissée, l'étude des graisses n'avait point, à beaucoup près, passionné les chercheurs, comme l'avait fait celle des albuminoïdes ou des hydrates de carbone.

Si la constitution des matières grasses nous était connue par les travaux mémorables de Chevreul, nous ne pouvions cependant trouver le magnifique faisceau d'acquisitions nouvelles qu'apportaient de tous côtés les chimistes sur la composition des matières albuminoïdes, des substances nucléiniques, des hydrates de carbone, des alcaloïdes.

Le physiologiste traite sans grande estime ces substances de réserves déposées loin des tissus actifs de l'organisme, auxquelles on ne saurait attribuer le rôle noble d'être, comme l'albumine, le constituant fondamental du protoplasme ou, comme le sucre, un combustible de choix. La digestion même des graisses, qui passionne un moment l'opinion physiolo-

gique, à la suite de la belle découverte de Bernard et des vives polémiques qu'elle suscite, est moins connue que celle des hydrates de carbone ou des albumines ; on ne sait encore si, comme pour les autres aliments, le fractionnement en molécules plus simples doit précéder l'absorption.

Quant aux anatomistes, aux cytologistes, leurs regards vont peu vers ces graisses reléguées au rang d'enclaves, éléments contingents de la cellule et qui ne peuvent intervenir dans le déterminisme des grands problèmes de biologie qui les passionnent : structure du protoplasme, forme, variation, hérédité.

Et puis, tout à coup, tout change : à la suite des beaux travaux d'Overton et Hans Meyer, les corps gras sont devenus les lipoïdes.

Le chimiste s'aperçoit alors qu'à côté des triglycérides il existe vraisemblablement une foule de composés à structures très diverses : phosphatides, cérébrosides, éthers de la cholestérine, etc., qui, par leur complexité, méritent son attention autant qu'albumines, purines ou hydrates de carbone.

Le physiologiste attribue peu à peu tous les rôles importants aux substances grasses et lipoïdiques : elles fixent les anesthésiques, et leur présence permet de comprendre le mécanisme de la narcose ; elles réagissent avec les venins pour donner des hémolysines ; elles font partie intégrante des anticorps ; elles commandent aux oxydations organiques ; elles jouent dans la croissance un rôle aussi nécessaire que mystérieux ; enfin la présence d'un minimum de graisse dans l'alimentation serait aussi indispensable que celle d'un minimum d'albumine.

Quant à l'histologiste, il trouve que les mitochondries sont constituées en partie par des corps gras, et il attribue à ces granulations, comme on l'a toujours fait pour tout élément cellulaire, toutes les fonctions de la cellule : l'élaboration des grains de sécrétion, des granulations pigmentaires, la formation du glycogène, etc...

Lorsque nous commençâmes ce travail par des recherches sur la digestion, — notre première publication relative aux substances lipoïdiques date de 1907, — le mouvement qui

portait les physiologistes vers l'étude des corps gras était loin d'avoir l'importance qu'il a prise depuis.

A la vérité, l'apparition de techniques nouvelles, permettant l'obtention de données beaucoup plus précises que celles précédemment acquises, fut pour une part importante à l'origine de ce mouvement. En particulier, la mise au point d'une excellente méthode de dosage des acides gras par Kumagawa et Suto ; l'application qu'eux, leurs collaborateurs et leurs élèves montrèrent qu'on en pouvait faire aux organismes totaux, aux tissus, aux humeurs, aux aliments, aux matières fécales, mirent à la disposition des physiologistes un instrument de travail leur permettant d'aborder avec satisfaction, comme avec fruit, les problèmes nouveaux qui les sollicitaient.

Lorsque A. Mayer et G. Schæffer furent amenés, par leurs recherches sur le pouvoir hémolytique des sérums et sur la résistance globulaire, à étudier les substances lipoïdiques des humeurs et des tissus ; lorsque, de mon côté, je désirais suivre dans l'organisme le sort de ces graisses dont j'avais étudié les transformations sous l'influence des sucs digestifs, nous avions alors les méthodes nécessaires à la poursuite d'une investigation étendue sur la physiologie des substances grasses et lipoïdiques, et nous étions tout préparés dans ce but à la plus intime des associations.

Je sais trop ce que je dois à cette collaboration, non de travail matériel seulement, mais de pensée, pour tenter de séparer ce que nous avons voulu associer et faire miens des résultats qui ne m'appartiennent point en propre : si l'on trouve dans ce travail quelque bien, le mérite en revient pour la plus large part à mes collaborateurs.

Mais, sur un aussi vaste sujet, une collaboration, si intime soit-elle, ne va pas cependant sans une division du travail. Si l'on veut bien m'accorder que je sais tout ce que renferme d'artificiel une telle distinction, je dirais que Mayer et Schæffer se sont préoccupés plutôt des constituants permanents de la cellule dont ils ont démontré l'existence et moi des éléments passagers ; qu'ils ont surtout eu en vue l'étude des lipoïdes et moi celle des graisses.

Si l'on envisage ce que devrait comprendre ce chapitre de « l'évolution de la graisse dans l'organisme », dont Morat proclamait à juste titre l'indispensabilité, il est facile de voir que, comme pour l'étude du métabolisme d'une substance quelconque, il doit d'abord établir ce qu'en contient l'organisme à étudier et sa répartition dans les organes ; comment elle pénètre du dehors et dans quelles conditions elle est conservée ; comment et aux dépens de quoi elle peut être formée ; quand, comment, dans quelles conditions, sous quelle forme elle peut être utilisée ; quelles sont les phases intermédiaires et les termes ultimes de sa dégradation.

On ne s'attend certainement pas à trouver dans ce travail une étude de tous ces points. A l'édification du chapitre réclamé par Morat, je n'ai apporté de matériaux que pour quelques paragraphes, mais je ne l'ai point fait au hasard.

Désireux de poursuivre plus tard l'étude de la physiologie des corps gras, j'ai voulu avant tout donner à mes futures recherches une base que je n'ai pu trouver dans les travaux antérieurs.

Trois points principaux m'ont paru indispensables à élucider :

1° L'étude du métabolisme d'une substance exige avant tout la connaissance de la quantité qu'en possède l'organisme auquel on va s'adresser, sa répartition dans les divers tissus et l'influence, qu'en dehors de toute intervention expérimentale, les états de nutrition peuvent exercer soit sur la quantité globale, soit sur la répartition. La recherche de ces données constitue la première partie du présent travail.

2° La question, toujours discutée, du mécanisme de l'absorption des corps gras imposait la recherche de nouveaux arguments, tendant à établir si une modification chimique préalable de ces corps est inutile ou nécessaire ; si l'introduction des matières grasses dans l'organisme met en jeu des processus spéciaux ou si, au contraire, elle obéit aux mêmes lois que celles qui président à l'absorption des autres substances alimentaires. La deuxième partie est dévolue à l'exposé de ces arguments.

3° Enfin, étudier l'utilisation des substances grasses et

lipoïdiques, leurs mutations entre les organes et les dépôts, leur augmentation ou leur diminution après passage dans un tissu dont on recherche s'il les forme ou s'il les consomme, impose avant tout la connaissance de la teneur en matières grasses, à l'état normal, du tissu qui traduit toutes les variations de l'organisme, le sang. Une contribution à cette connaissance fait l'objet de la troisième partie.

Sans doute, les divers problèmes que posent les trois groupes d'études envisagées ici sont loin d'être complètement résolus, beaucoup ne sont qu'effleurés, quelques-uns à peine formulés.

Au moins ne me reprochera-t-on pas de n'avoir pas, sur ce point, suivi les enseignements du savant illustre dont j'aurais aimé savoir mieux profiter sur d'autres.

« La prétention d'être complet, dit Cl. Bernard, dont on abuse si souvent, n'est qu'une pure illusion en physiologie ; je dirai même que l'essai d'une semblable réalisation peut offrir un réel danger.

« Un expérimentateur qui ne veut pas laisser des lacunes dans son travail s'efforce, pour être complet, de les combler avant de livrer au public le fruit de ses recherches. Mais, comme les résultats très lents de l'expérimentation ne peuvent pas faire tous les frais de ce remplissage, il se trouve conduit insensiblement, et sans s'en douter, à avoir recours à des déductions purement hypothétiques, qui peuvent donner à son travail un aspect d'ensemble, mais qui font perdre de vue les faits et altèrent plus ou moins la légitimité des conclusions qu'on en tire. »

Si donc, comme le pense Cl. Bernard, la prétention d'être complet n'est qu'une pure illusion, on m'accordera bien volontiers, je pense, après avoir parcouru mon travail, que je n'ai eu ni cette illusion, ni cette prétention. Encore n'ai-je même pas le mérite d'avoir voulu obéir aux prescriptions du maître. Si, sur bien des points, ce travail est incomplet, c'est que, brusquement interrompu il y a cinq ans, par la volonté de me consacrer tout entier et pendant toute la guerre au rôle qui m'était échu dans la défense du pays, je le présente tel qu'il était en juillet 1914.

PREMIÈRE PARTIE

LA TENEUR EN GRAISSE ET EN CHOLESTÉRINE DES ORGANISMES ET DES ORGANES ; INFLUENCE DES ÉTATS DE NUTRITION

Toute recherche dynamique sur les mutations dans un organisme d'une substance, — sa néoformation, sa mise en réserve ou sa disparition dans les organes et les tissus, — paraît *a priori* devoir être toujours précédée d'une étude statique permettant une évaluation de la quantité globale de substance considérée présente dans l'organisme.

Et pourtant que d'études sur la possibilité d'une néoformation des graisses dans le foie, sur la mutation des corps gras entre le foie, le muscle et les organes sexuels, n'ont point été accompagnées, précédées, d'un inventaire global ! Un tel inventaire aurait, dans bien des cas, permis d'élucider la question de savoir s'il y a ou non néoformation et, par conséquent, aurait aiguillé les recherches à poursuivre ensuite dans l'intimité de l'organisme.

Il ne serait pas juste d'étendre à tous les chercheurs une telle critique. En particulier, un assez grand nombre de ceux qui se sont préoccupés de l'intoxication phosphorée, Athanasiu (**13**), Kraus et Sommer (**171**), Leo (**186**), Polimanti (**259**), ont recherché s'il y avait modification de la teneur en graisse globale des organismes, et assez récemment Shibata (**292**) a publié sur ce point une fort intéressante étude.

Nous ne possédons cependant que bien peu de données précises établies par évaluation directe et non par calculs, sur la teneur en graisse des organismes.

La lecture des grands traités les plus récents : le *Handbuch der Biochemie*, dans lequel TANGL (304) a réuni un assez grand nombre de données numériques sur la constitution des organismes ; le *Handbuch der vergleichende Physiologie*, dans lequel BOTTAZZI (50) s'est livré à une besogne analogue, permet une constatation rapide de la pauvreté de nos connaissances sur ce point.

Lorsque nous nous sommes proposé de reprendre, par suite de la possibilité que nous offrait la méthode de KUMAGAWA-SUTO de le faire maintenant avec beaucoup plus d'exactitude, l'étude de plusieurs points ou peu connus ou fort controversés du métabolisme des corps gras, la première question qui s'est imposée à nous, celle dont la réponse nous a paru devoir constituer la base obligatoire de toute étude ultérieure sur la néoformation, la consommation, les mutations, c'est la détermination de la teneur en corps gras des sujets normaux.

Mais qu'est-ce qu'un sujet normal ? C'est un sujet qui vit en état d'équilibre, qui maintient sensiblement constantes toutes ses caractéristiques, en particulier son poids. Ce sont donc les données acquises sur ce sujet qui devront nous servir de base pour étudier l'influence de conditions anormales naturelles (travail, lutte contre le froid, lactation, ponte, etc.) ou expérimentales (intoxications, alimentations diverses, etc.). Or, en passant, à l'intérieur d'une même espèce bien entendu, d'un sujet normal équilibré à un autre sujet normal en équilibre, nous constaterons des différences individuelles. Aux différences de taille, de poids, de musculature, correspondront sans aucun doute des différences dans la teneur en corps gras de l'organisme. Il ne suffit pas d'être avertis de l'existence de telles variations, il nous en faut aussi connaître la grandeur, afin d'éviter d'attribuer à une cause nouvelle ce qui serait tout simplement la caractéristique de l'individu.

Il est évident, c'est une donnée trop banale pour insister, que ces variations individuelles seront avant tout condi-

tionnées par les états de nutrition. Il nous faut donc des documents précis sur l'étendue des variations présentées par divers sujets d'une même espèce lors d'états de nutrition divers.

Déterminer le taux des corps gras chez l'animal normal et les variations de ce taux avec les états nutritifs, dégager ensuite la signification des valeurs trouvées, tel sera le principal objet de la première section de notre travail.

Ceci une fois établi, nous pourrons alors pousser plus loin notre analyse. Après avoir dressé l'inventaire des corps gras dans l'organisme total, nous aurons en effet le droit de rechercher ce que contiennent de corps gras, chacun pour leur compte, les divers organes. C'est là la seconde étape obligatoire avant toute recherche ultérieure sur le transport des réserves, sur les mutations entre organes et dépôts ou entre organes entre eux sous l'influence de conditions physiologiques ou pathologiques variées, sur la possibilité d'une utilisation directe pour la satisfaction des besoins de l'organisme ou la nécessité d'une transformation préalable, etc.

Mais là aussi la même question se pose. Les variations individuelles globales ne vont-elles pas être accompagnées de variations individuelles dans chaque tissu? Les organes ne vont-ils pas présenter des variations plus ou moins étendues de la teneur en corps gras, variations de nature à nous masquer celles qui correspondront à des états physiologiques particuliers, ou répondront à des interventions expérimentales variées.

Ici aussi, par suite du peu de valeur des méthodes employées, nous sommes bien dépourvus de renseignements, et, par conséquent, il nous faut encore étudier avant tout autre facteur l'influence des états de nutrition. Ainsi se trouve posée la question à traiter dans notre seconde section : *déterminer la teneur en corps gras des organes et surtout le sens et la grandeur des variations de cette teneur sous l'influence d'états nutritifs divers.*

D'autre part, les recherches de Mayer et Schæffer (**214, 217**) ont établi l'existence d'un rapport quantitatif étroit dans les humeurs et les tissus entre les acides gras et la choles-

térine et montré que la grandeur de ce rapport conditionnait la valeur maximum d'imbibition des tissus. Les termes de ce rapport ne doivent-ils comprendre que les acides gras des lipoïdes, des phosphatides ou au contraire la totalité des acides gras, quelles que soient les combinaisons dans lesquelles ils sont engagés? Rien ne permet d'affirmer quoi que ce soit sur ce point *a priori*. Dans ces conditions, il nous a paru indispensable d'associer à toutes nos évaluations quantitatives d'acides gras une évaluation correspondante de la cholestérine totale.

Comme pour les corps gras, d'ailleurs, on a parlé de néoformation, de synthèse de la cholestérine, et les idées les plus hardies ont été formulées sur ce sujet. On a assigné à certains organes, — aux capsules surrénales, en particulier, — le rôle de fabriquer la cholestérine sans qu'aucun inventaire préalable sur l'animal total permît d'affirmer la néoformation de cette substance. Les résultats des recherches de Gardner et de ses collaborateurs, qui assignent à la cholestérine un métabolisme à cycle fermé, sont d'ailleurs peu favorables à cette hypothèse.

Dans le cas de cholestérine, les données numériques sont encore en nombre beaucoup plus restreint que dans le cas des graisses. C'est là un fait bien compréhensible, car, si la cholestérine est depuis longtemps connue, elle ne préoccupe que depuis peu les physiologistes. Il en résulte que nous n'avions guère, en commençant ce travail, d'autres renseignements que ceux apportés par Dorée (84), nous montrant la présence universelle de ce composé ou de substance très voisines dans le règne animal, mais ne nous permettant aucune conclusion quant aux variations individuelles à l'intérieur d'une même espèce.

Pour l'étude ultérieure du métabolisme de la cholestérine, un problème identique se posait à nous, et dans les mêmes termes que dans le cas des graisses :

1° Quelle est la teneur en cholestérine de l'organisme total et quelle modification subit-elle du fait des variations nutritives?

2° Quelles sont les variations, en sens et en grandeur, de la cholestérine dans les tissus suivant les états de nutrition.

La première partie de notre travail se subdivisera donc naturellement en deux sections :

I. L'organisme total ;

II. Les tissus.

Technique.

Pour toutes nos mesures, nous avons associé la méthode de KUMAGAWA-SUTO, qui donne la totalité des acides gras et de la cholestérine, à celle de WINDAUS, qui donne la totalité de la cholestérine. Les acides gras sont obtenus par différence. C'est là une manière de faire qui a été proposée et utilisée par MAYER et SCHÆFFER.

Nous n'avons absolument rien innové en matière de technique, et nous nous sommes contentés d'appliquer ces méthodes couramment en usage au laboratoire, et dont MAYER et SCHÆFFER (**211**) ont donné avec le plus grand soin la description, tout en justifiant les quelques modifications apportées par eux.

Nous nous contenterons donc d'en rappeler les temps principaux.

1° **Dosage de l'extrait lipoïdique total.** — Nous appelons extrait total l'ensemble des acides gras et de la cholestérine, sans égard à la nature des combinaisons dans lesquelles ces substances peuvent être engagées. A la vérité, il existe en outre dans cet extrait des substances insaponifiables autres que la cholestérine. De ce fait, on peut dire que, dans l'ensemble, nos chiffres d'acides gras obtenus par différence entre l'extrait total et la cholestérine totale sont un peu trop élevés. Mais la correction qu'il y aura lieu de leur faire subir dans l'avenir est beaucoup trop minime pour qu'elle puisse changer le sens de nos résultats.

a. *Saponification.* — Animal ou tissu sont, après pesée, placés dans un Becher de taille appropriée et additionnés de lessive de soude à 25 p. 100 à raison de 40 centimètres cubes par 10 grammes environ de substance et de quelques centimètres cubes (5 à 10) d'alcool à 95°. Le tout est alors maintenu au bain-marie à 100° pendant une heure et demie environ.

b. *Régénération des acides gras.* — Dans une ampoule à décantation, on verse une solution d'acide chlorhydrique en quantité supérieure à celle nécessaire pour neutraliser toute la soude précédemment utilisée ; on verse ensuite peu à peu le liquide de saponification et on laisse refroidir le mélange.

c. *Préparation d'un extrait éthéré contenant les acides gras et la cholestérine.* — On verse dans l'ampoule, dont le contenu est froid, de l'éther redistillé sur sodium et exempt d'alcool en quantité telle qu'une couche de 2 à 3 centimètres d'épaisseur soit formée au-dessus de la phase aqueuse. On agite vigoureusement, on laisse les deux phases se séparer ; puis on décante et on recueille dans un ballon à distiller toute la solution éthérée. Le précipité qui s'est rassemblé à la limite de l'éther et de l'eau

est conservé dans l'ampoule et agité à plusieurs reprises avec de petites quantités d'éther, qui sont ajoutées à celles précédemment recueillies.

La solution éthérée est alors distillée sous pression réduite et le résidu chauffé ensuite au bain-marie à 100° pendant cinq minutes dans un vide de 10 millimètres de mercure.

Le résidu est repris par l'éther absolu, et la solution, filtrée sur amiante dans un Becher, est évaporée au bain-marie électrique à 80°.

d. *Préparation de l'extrait total.* — Le résidu préalablement obtenu est mis à dessécher à l'étuve à 50° pour une durée de huit à douze heures. Au bout de ce temps, il est repris par l'éther de pétrole (35-70) et, après deux à trois heures de repos, ce qui permet à la partie non soluble d'adhérer aux parois du vase, filtré sur amiante dans un Becher taré. La solution est alors évaporée au bain-marie électrique, le résidu solide séché pendant une heure à l'étuve à 50° et pesé. Ce résidu comprend l'extrait total : acides gras et substances insaponifiables.

2° **Dosage de la cholestérine.** — L'extrait total est dissous à l'aide d'un léger chauffage dans l'alcool absolu à raison de 20 centimètres cubes d'alcool pour un poids d'extrait de 60 à 150 milligrammes. On ajoute ensuite à la solution 15 centimètres cubes d'une solution de digitonine à 1 p. 100 dans l'alcool absolu. On chauffe jusqu'à ébullition, et l'on ajoute alors de l'eau distillée goutte à goutte pour abaisser le titre de l'alcool entre 95° et 90°. Il se forme alors un précipité blanc plus ou moins abondant. Lorsqu'il n'existe que de faibles quantités de cholestérine, le précipité n'apparaît qu'après refroidissement.

Après vingt-quatre heures de repos, le précipité est recueilli sur un filtre taré dans un pèse-filtre. La filtration est opérée sur entonnoir de Joulie à l'aide du vide. Le précipité est lavé d'abord à l'alcool à 95°, ensuite et à plusieurs reprises à l'éther absolu. Après évaporation à l'air, on sèche à 110°-115° pendant un quart d'heure environ, et on pèse.

Le poids mesuré représente le composé digitonine-cholestérine ; la cholestérine s'obtient en multipliant ce poids par 0,2431.

SECTION I

LES ACIDES GRAS ET LA CHOLESTÉRINE DANS L'ORGANISME TOTAL CHEZ LES SUJETS NORMAUX ET INANITIÉS

Dresser l'inventaire des matières grasses dans un organisme, c'est, somme toute, établir la réserve énergétique dont cet organisme dispose sous forme de graisse. Un simple dosage de la matière grasse du corps va nous permettre, semble-t-il, la détermination immédiate de cette réserve.

Il en serait bien ainsi si l'organisme pouvait consommer la totalité des graisses qu'il renferme, s'il ne succombait à une inanition prolongée qu'après avoir brûlé tous ses corps gras, si l'augmentation prémortelle d'azote à la fin de l'inanition signifiait vraiment, comme l'ont cru certains auteurs, qu'il n'y a plus de graisse dans l'organisme, si enfin l'on pouvait accepter sans réserve l'opinion formulée par Neumeister (**243**) : « Peu de temps avant la mort (par inanition), apparaît souvent, mais non régulièrement, une augmentation sensible de la destruction des albuminoïdes. Cette élévation prémortelle de l'excrétion azotée indique le moment *où toute la graisse de l'organisme est utilisée...* »

Mais nous ne pouvons raisonner aussi simplement. Falck (**94**) constate, en effet, la présence de 30 grammes de graisse dans le péritoine d'un Chien mort d'inanition ; Schondorff (**286**) trouve environ 254 grammes de graisse chez un Chien de 23 kilogrammes mourant d'inanition ; Höffmann (**144**) relève la persistance de 6,92 p. 100 de graisse du poids total d'un Chien soumis à un jeûne très prolongé ; après vingt-cinq jours de jeûne, un Chien ayant perdu 36,36 p. 100 de son poids contient encore, comme le signalent Kumagawa et Kaneda (**173**), 245^{gr},5 de graisse ; après une diminution de poids de 44 p. 100, un Chien analysé par Schulz (**288**) contient encore 1,05 p. 100 de son poids de graisse. Au moment

de l'apparition de l'augmentation prémortelle de l'azote urinaire, RUBNER (**276**) trouve une teneur en graisse qui, chez le Lapin, atteint 2 à 3 p. 100 du poids sec. Dans son étude sur la durée de la vie, RUBNER (**277**) signale la présence, chez des animaux morts d'inanition, de $1^{gr},56$ p. 100 de graisse chez la Souris et $0^{gr},62$ chez le Lapin. Mais c'est VON BŒGHTLINGK (**43**), dans un travail qui, sans être passé complètement inaperçu, ne paraît cependant pas avoir retenu suffisamment l'attention des physiologistes, qui insiste le plus clairement sur le fait que « les animaux mourant d'inanition possèdent une réserve énergétique comparativement élevée et qui fait penser que ce n'est pas le manque d'énergie ou, ce qui revient au même, que ce n'est pas le défaut de matériaux combustibles qui conditionne la mort par l'inanition ». On peut en effet constater, d'après les chiffres de BŒGHTLINGK, que les Souris normales (moyenne de 5) contiennent $28^{gr},143$ et $37^{gr},625$ de graisse p. 100 de résidu sec, alors que les sujets inanitiés ayant perdu 35 p. 100 de leur poids en renferment encore $8^{gr},799$ et $8^{gr},184$ p. 100.

Mais alors, si toutes les observations ci-dessus rapportées sont exactes, a-t-on bien le droit de conclure que la quantité de substance inutilisable par l'organisme et persistant lors de la mort par inanition peut entrer en ligne de compte comme réserve énergétique. Nous ne le pensons pas. On ne peut considérer comme réserve, comme potentiel énergétique que ce que l'organisme peut réellement utiliser, et, lorsque nous voyons TANGL (*loc. cit.*) évaluer par l'analyse totale d'un individu son potentiel énergétique, nous ne pouvons pas nous empêcher de penser que cette évaluation est d'un bien mince intérêt biologique.

Déterminer la teneur globale en matières grasses d'un animal n'est donc pas, par là même, évaluer la grandeur de sa réserve énergétique en ces matières. Il en faudra préalablement défalquer la quantité inutilisée conservée au moment de la mort par inanition. Mais rien ne nous permet de croire que cette dernière quantité ne varie pas considérablement d'un sujet à un autre. Nous voyons, en effet, des animaux de même espèce soumis à l'inanition, mourir avec des chutes de

poids très variables après des durées de survie également très variables. Sans doute, durée de survie et chute de poids dépendent de la grandeur des réserves au début de l'inanition, mais ne dépendent-elles pas aussi d'une aptitude plus ou moins marquée pour chaque sujet à pousser plus ou moins loin la consommation de la graisse dont il dispose?

L'importance de cette question est visible. Puisqu'il n'est pas douteux que l'organisme conserve des corps gras au moment de la mort par inanition, si la quantité restante est variable suivant les sujets, nous ne saurons jamais quelle est la réserve énergétique *réelle*, la quantité de graisse qui est *réellement* à la disposition de l'organisme.

Ce que nous devions donc étudier avant tout, c'étaient non seulement les variations individuelles qui séparent les organismes totaux normaux, c'était aussi et surtout les quantités de corps gras qui peuvent persister chez divers sujets de même espèce lors de la mort par inanition. Seule, la connaissance de ces deux valeurs pourra peut-être nous permettre d'établir un inventaire exact de la réserve grasse dont dispose l'organisme.

Autant pour la poursuite de recherches ultérieures que pour l'acquisition de données importantes pour la physiologie générale, il y avait le plus haut intérêt à poursuivre une telle étude dans tous les embranchements du règne animal. Nous l'avons amorcé sur un assez grand nombre d'espèces, et les chapitres qui vont suivre y sont consacrés.

Malheureusement les installations des plus médiocres dont nous disposions ne nous ont pas permis de poursuivre les expériences quelquefois très délicates et toujours fort longues d'inanition chez les Invertébrés. Nous l'avons pu faire chez les Vertébrés seulement, et c'est là la raison de la subdivision de notre travail. Le premier chapitre est consacré aux Vertébrés, chez qui nous avons pu établir à la fois les valeurs globales normales, les valeurs après inanition et, par cela même, la grandeur réelle des réserves; le second chapitre comprend l'étude des Invertébrés, pour lesquels nous avons dû limiter nos recherches aux sujets normaux.

CHAPITRE PREMIER

LES ACIDES GRAS ET LA CHOLESTÉRINE DANS L'ORGANISME TOTAL DES VERTÉBRÉS CHEZ LES SUJETS NORMAUX ET INANITIÉS.

Mettre en évidence la grandeur des variations de la teneur en corps gras des sujets normaux dans une espèce donnée, préciser la quantité de graisses qu'ils conservent au moment de la mort par inanition d'une part ; rechercher ce que devient la cholestérine dans les mêmes états d'autre part, c'est ce que nous allons tenter dans le présent chapitre.

Sans doute un certain nombre assez limité d'auteurs ont déjà pratiqué des dosages de graisses sur les animaux totaux, et cela surtout au cours d'études sur l'intoxication phosphorée; mais les données ainsi recueillies avant l'emploi des méthodes de Leathes ou de Kumagawa-Suto (**172**) ne peuvent être cohérentes par suite des erreurs de toute nature qu'entraînaient les techniques employées. Ainsi l'un des temps que comportaient presque toujours les anciennes méthodes de dosage, c'était le desséchage de l'organisme à doser. Bœghtlingk, par exemple, broie l'animal et dessèche la purée ainsi obtenue jusqu'à poids constant avant de la soumettre à l'extraction éthérée, ce qui exige la conservation à 103°-105° pendant au moins huit jours. Or Tamura (**303**) montre sur la viande qu'une conservation à 100° entraîne une perte de graisse de 4,6 p. 100 en dix heures; 12,4 en vingt heures ; 15,8 en trente heures et 18,9 en quatre-vingts heures. Un chauffage même plus ménagé, à 50°, entraîne encore une perte de 6,7 p. 100 en quatre-vingts heures.

Par ailleurs, les études de Kumagawa et de ses élèves ont montré quelle importante erreur on commet en considérant comme corps gras, comme l'ont fait un grand nombre d'auteurs, l'extrait éthéré total.

Pour toutes ces raisons, les causes d'erreur et la grandeur des erreurs commises différant suivant les méthodes employées, il nous a paru évident que les données acquises de part et d'autre, avant que fussent élaborées les bonnes mé-

thodes de dosage dont nous disposons actuellement, ne pouvaient être comparées. Aussi les délaissons-nous délibérément, à quelques rares exceptions près.

Toutefois, si nous n'avons pas le droit de tirer des conclusions de la comparaison des valeurs obtenues à l'aide de méthodes diverses, nous pouvons, au contraire, discuter avec fruit celles rapportées dans un même travail et obtenues à l'aide d'une même technique. A cet égard, en ce qui concerne le problème qui nous préoccupe, les études de Rubner et celles de Bœghtlingk sur la teneur en corps gras des organismes totaux normaux ou inanitiés méritent une considération spéciale.

Rubner note une teneur de $7^{gr},18$ de graisse par 100 grammes de poids sec chez la Souris normale, contre $1^{gr},56$ chez l'animal inanitié ; 8 grammes chez le Lapin normal contre $0^{gr},62$ chez le Lapin inanitié. Ainsi, chez la Souris, il reste au moment de la mort 21 p. 100 de la quantité totale de graisse et chez le Lapin 7 p. 100. On ne manquera pas, en outre, de remarquer que la quantité restante est deux fois et demie plus élevée chez la Souris que chez le Lapin.

Von Bœghtlingk compare, dans deux séries d'expériences, cinq Souris normales à cinq Souris inanitiées. Dans une série, il trouve $28^{gr},143$ p. 100 du poids sec chez les animaux normaux contre $8^{gr},799$ chez les inanitiés, et dans la seconde $37^{gr},625$ contre $8^{gr},185$. Sans doute la mort n'est pas atteinte, mais on sera néanmoins frappé de la quantité considérable de corps gras que renferme encore l'organisme après une chute de poids d'environ 35 p. 100. Cette quantité est de 21 à 31 p. 100 de celle que contiennent les sujets normaux, chiffres du même ordre que ceux qui ressortent des déterminations de Rubner.

Depuis l'apparition des méthodes précises de dosage par saponification, quelques physiologistes anglais à l'aide de la méthode de Leathes, l'école japonaise à l'aide de la méthode de Kumagawa-Suto nous ont apporté des données numériques nouvelles. Il nous a paru plus simple, pour la commodité des comparaisons, de réunir toutes ces données dans un même tableau (tableau I), après les avoir, le cas

échéant, recalculées par rapport au kilogramme d'animal, grâce aux indications des auteurs.

TABLEAU I

Teneur en graisses de diverses espèces de Vertébrés.

ESPÈCE ANIMALE.	TENEUR en graisse par kilo d'animal.	AUTEUR.	ESPÈCE ANIMALE.	TENEUR en graisse par kilo d'animal.	AUTEUR.
Rat (valeurs extrêmes de 121 sujets).	8-97	BOYCOTT et DAMANT (**51**).	*Cydrinus corassius.*	31,4	INABA.
			Tanche. I.	18,6	SCHUTZ (**290**).
			Tanche. II.	11,4	
Cobaye mâle (valeurs extrêmes de 26 sujets).	37-79	—	Tanche. III.	17,6	
Cobaye femelle (valeurs extrêmes de 24 sujets).	33-123	—	Brême.	45,0	INABA.
			Brochet.	7,8	—
Loir (valeurs extrêmes de 16 sujets).	13-243	—	*Lacerta muralis.*	44,2	—
			Lézard vert.	31,4	—
Souris mâles (moyenne de 3).	33,5	—	Orvet.	10,6	—
Souris femelles (moyenne de 6).	70	—	Couleuvre. I.	39,3	—
			Couleuvre. II.	30,4	
Souris (moyenne de 2).	139,2	SHIBATA (**292**)	Grenouilles (moyenne de 8). I.	22,6	SHIBATA.
			Grenouilles (moyenne de 8). II.	24,56	—
Souris.	71,9	INABA (**150**).			
Rat blanc.	47,3	—			

Malheureusement, si les recherches résumées dans le tableau I montrent, tout au moins chez les Mammifères, l'existence de grands écarts individuels, elles ne nous apprennent rien de nouveau sur la question qui nous préoccupe quant à la valeur des réserves, car nous n'y trouvons aucune donnée sur l'inanition. Toutefois, il convient de noter que SCHUTZ, après avoir constaté que la Tanche inanitiée présente le phénomène de l'augmentation prémortelle de l'excrétion azotée, dose les graisses sur deux animaux et trouve chez

l'un 4gr,1 et l'autre 3gr,7. Bien qu'il n'y ait là que deux mesures, elles doivent être retenues : les deux valeurs sont en effet presque identiques.

D'autre part, les deux chiffres trouvés par VON BŒGHTLINGK dans le cas de la Souris donnent, calculés par kilogramme d'animal, 24gr,8 et 22gr,8, c'est-à-dire également des valeurs très voisines. Aucune conclusion ne saurait être tirée de ces deux faits, qui n'ont d'ailleurs pas frappé les auteurs eux-mêmes, mais nous les retenons au moins à titre d'indication : n'allons-nous pas trouver pour tous les sujets d'une même espèce une même quantité de corps gras lors de la mort par inanition? C'est ce que nous allons rechercher.

En ce qui concerne la cholestérine, il n'existe qu'un nombre des plus restreints de données relatives à la teneur de l'animal total. DORÉE (84) en trouve 0gr,117 p. 100 chez le Lapin, 0gr,08 chez la Couleuvre, 0gr,002 chez le Maquereau, 0gr,124 chez la Raie ; ELLIS et GARDNER (87) observent chez le Poussin nouvellement éclos des variations très étendues : de 0gr,2168 à 0gr,5610 p. 100.

Technique.

1° **Les animaux étudiés.** — La première question qui se pose est le choix des espèces. Notre désir était de les prendre aussi variées que possible. Mais la technique du dosage qui comporte l'emploi de quantités considérables d'éther, d'éther de pétrole, d'alcool, de digitonine, etc., oblige à se limiter à des espèces de petite taille. Aussi nous sommes-nous adressés : chez les Homéothermes, à la Souris blanche, à la Chauve-Souris, au Bengali (*Sporœginthus melpodus*), à un autre Oiseau de petite taille, *Hypochera cholybeata* (*Plocéidés*), et à de jeunes Poussins ; chez les Poikilothermes, à la Perche Soleil, à la Tanche, à la Grenouille et à la Salamandre.

Les dosages ont été effectués soit sur des animaux normaux, soit sur des sujets inanitiés.

Les animaux normaux sont des sujets adultes pris absolument au hasard sans aucune considération de poids, d'âge ou de sexe ; on a seulement écarté les femelles pleines ou en lactation pour les Mammifères, en période de ponte pour les Oiseaux ou les espèces poikilothermes. Il sont assommés, placés dans un vase de Bohême taré, pesés et soumis immédiatement à l'action de la soude à 100°.

Dans le cas des animaux inanitiés, l'inanition est poursuivie jusqu'à la mort. Il va de soi que la durée de survie est très variable ; aussi insis-

tons-nous sur le fait que nous n'avons été guidés ni par la durée de survie, ni par la perte de poids, ni par aucune manifestation de l'animal, mais que, sauf indications contraires dans nos tableaux, nos dosages ont porté sur des sujets ayant succombé à l'inanition.

Dans le cas des Mammifères ou des Oiseaux, une observation constante nous a permis de traiter l'animal par la soude quelques instants après la mort. Une telle manière de faire est évidemment impossible dans le cas des Poikilothermes, dont la durée de survie atteint plusieurs mois. Dans ce cas, une visite quotidienne des récipients dans lesquels étaient contenus nos sujets en expérience nous permettait d'enlever les morts. L'homogénéité remarquable des résultats obtenus montrera qu'il ne résulte, du retard ainsi apporté dans le dosage, aucune erreur appréciable.

2° **Le dosage.** — Le dosage a toujours porté sur l'animal total sans exclusion d'aucune partie. Certains auteurs ont cru devoir éloigner, dans leurs déterminations, la peau, les poils ou les plumes, etc. Cette manière de faire n'est pas justifiée. Il ne nous paraît pas douteux que l'état des productions cutanées est en rapport avec le métabolisme général ; la corrélation entre toutes les parties d'un organisme, quelles qu'elles soient, nous paraît si intime que nous ne nous croyons pas en droit d'en distraire arbitrairement une portion quelconque. Au surplus, les recherches de J. Weill (**343**), montrant la présence d'acides gras et de cholestérine dans la peau et ses annexes, nous interdisaient d'exclure ces portions.

En ce qui concerne la technique chimique, un seul point est à préciser pour le cas des animaux totaux. Par l'action de la soude, l'animal se dissout, sauf les os qui deviennent très friables. Après cette action, nous avons donc enlevé le liquide, versé sur les os les quelques gouttes d'acide chlorhydrique nécessaires à leur dissolution totale, puis ajouté un excès de soude et mis ce résidu à saponifier. Par ce procédé, un animal entier donne une solution parfaite sur laquelle les opérations peuvent s'effectuer sans aucune difficulté, et aucune trace d'acides gras ne peut échapper au dosage.

3° **Calcul des résultats et présentation.** — Nous avons rapporté tous nos résultats au kilogramme de poids frais et non au poids sec, comme l'ont fait la plupart des auteurs qui nous ont précédés. Notre procédé de dosage non seulement ne comporte pas, mais élimine toute dessiccation préalable. Dans ces conditions, pour rapporter au poids sec, il eût fallu déterminer la teneur en eau d'un autre animal de même espèce et admettre une identité absolue de cette teneur pour tous les sujets d'une même espèce ; nous n'avons pas cru devoir adopter, au moins pour les présentes expériences, cette manière de faire.

Nous ne nous sommes pas bornés à donner le pourcentage des substances dosées ; il nous a paru, au contraire, intéressant de mettre sous les yeux du lecteur les éléments mêmes du calcul, le poids des animaux et les quantités trouvées en valeur absolue.

§ A. — Homéothermes.

1° **Souris.** — Trois groupes d'animaux ont été étudiés : normaux ; ayant subi un jeûne de quarante-huit heures et survivant à ce jeûne ; morts d'inanition après des temps variés. Les résultats en sont consignés dans le tableau II.

TABLEAU II

Teneur en acides gras et en cholestérine de Souris normales et inanitiées.

POIDS de l'animal en grammes.	QUANTITÉ d'extrait total en grammes.	CHOLESTÉRINE en grammes.	EXTRAIT TOTAL p. 1 000.	CHOLESTÉRINE p. 1 000.	ACIDES GRAS p. 1 000.
Animaux normaux.					
19,7520	1,5205	0,051	76,9	2,6	74,3
22,3925	1,9960	0,037	89,1	1,6	87,5
16,6445	0,5320	0,041	32,0	2,4	29,6
19,1980	1,4125	0,042	73,0	2,2	70,8
20,4110	1,0425	0,054	51,0	2,6	48,4
20,4950	1,4205	0,057	69,0	2,7	66,3
25,2120	1,5460	0,064	61,0	2,5	58,5
23,3075	1,1655	0,045	50,0	1,9	48,1
22,1485	1,3570	0,046	61,0	2,0	59,0
22,3420	1,3010	0,050	58,0	2,2	55,8
Animaux inanitiés (jeûne de quarante-huit heures ; animaux survivants).					
1re série. 21,3050	0,6285	0,060	29,5	2,8	26,7
16,4955	0,4565	0,052	27,6	3,1	24,5
21,4715	0,6360	0,063	29,6	2,2	27,4
18,6605	0,6065	0,058	32,0	3,1	28,9
15,5905	0,4680	0,034	30,0	2,2	27,8
2e série (sujets jeunes). 9,0545	0,2915	0,029	32,0	3,2	28,8
8,9710	0,3270	0,033	36,0	3,7	32,3
11,9435	0,4280	0,038	33,0	3,2	29,8
10,0465	0,3150	0,033	31,0	3,2	27,8
10,0415	0,3220	0,031	30,0	3,1	26,9
10,9660	0,3930	0,028	35,0	2,6	32,4
Animaux morts d'inanition.					
13,8863	0,3725	0,046	26,8	3,3	23,5
16,2855	0,4105	0,046	25,2	2,8	22,4
13,7460	0,3420	0,047	24,9	3,4	21,5
14,9125	0,4110	0,048	27,5	3,2	24,3
14,1845	0,3995	0,041	28,2	2,9	25,3

Que montrent-ils tant en ce qui regarde les acides gras que la cholestérine ?

Acides gras. — Les animaux normaux présentent entre eux des écarts considérables ; sur les dix sujets étudiés, les valeurs varient de 29,6 à 87,5, c'est-à-dire que la teneur en acides gras peut varier du simple au triple, au moins.

Après quarante-huit heures d'inanition, les animaux qui appartiennent à deux séries différentes, qui sont de poids extrêmement variés, — de 8gr,9 à 21 grammes, — présentent cependant des écarts beaucoup moindres : de 24,5 à 32,3.

Les animaux morts d'inanition présentent tous, comme l'a vu von Bœghtlingk, une teneur élevée en corps gras ; mais de plus, et c'est là qu'est pour nous le point important, les différences se sont à peu près complètement évanouies. Les plus grands écarts sont de 21,5 à 25,3. Fait intéressant : alors que la moyenne des deux chiffres de Bœghtlingk recalculée par kilogramme d'animal est de 23,8, la nôtre est de 23,6.

Donc, au cours de l'inanition chez la Souris, les différences individuelles dans la teneur en corps gras tendent à s'égaliser, et, lorsque les animaux succombent, on n'observe plus alors que de très faibles variations individuelles.

Cholestérine. — Les variations ne sont pas plus étendues chez l'animal normal que chez le sujet inanitié, mais on observe chez le second une teneur plus élevée.

2° « **Hypochera cholybeata** ». — Chez l'Oiseau *Hypochera cholybeata*, dont les valeurs sont consignées dans le tableau III, on trouve également, pour les acides gras, de grandes différences individuelles entre les sujets normaux examinés : de 34,8 à 87,7.

Au surplus, nous retrouvons les mêmes faits que dans le cas de la Souris. Les animaux meurent beaucoup plus rapidement, ce qui se conçoit facilement, puisque, pour un même poids, leur température plus élevée les oblige à une dépense beaucoup plus considérable ; mais ici encore ils meurent avec des taux d'acides gras extrêmement voisins.

TABLEAU III

Teneur en acides gras et en cholestérine d'Oiseaux (« Hypochera cholybeata ») normaux et inanitiés.

POIDS de l'animal. en grammes.	QUANTITÉ d'extrait total en grammes.	CHOLESTÉRINE en grammes.	EXTRAIT TOTAL p. 1 000.	CHOLESTÉRINE p. 1 000.	ACIDES GRAS p. 1 000.
		Animaux normaux.			
14,9150	1,354	0,035	90	2,3	87,7
11,8250	0,597	0,026	50	2,1	47,9
11,1185	0,502	0,028	45	2,5	42,5
11,2800	0,462	0,027	40	2,4	37,6
15,1340	0,573	0,034	37	2,2	34,8
14,4215	0,580	0,029	58	2,5	55,5
		Animaux morts d'inanition.			
8,4450	0,1845	0,023	1,8	2,7	19,1
9,9410	0,2260	0,026	22,7	2,6	20,1
9,1035	0,2305	0,026	25,3	2,9	22,4
9,3680	0,2205	0,025	25,3	2,7	22,6
10,6170	0,2870	0,029	27,0	2,8	24,2
10,7690 (survit après 28 h. 15).	0,3760	0,029	34,9	2,7	32,2

Il est intéressant de constater, parmi les inanitiés, que le seul survivant se sépare très nettement, par sa teneur en graisses notablement plus forte, de ceux qui ont succombé. Ici aussi, d'ailleurs, nous devons remarquer l'importante proportion de graisses présentes dans l'organisme lorsque la mort survient.

Pour la cholestérine, on ne peut que souligner la constance quantitative remarquable de cette substance et noter, comme chez la Souris, un taux légèrement plus élevé chez les sujets inanitiés.

3° **Bengalis (« Sporœginthus melpodus »).** — La faible durée de survie des Bengalis soumis à l'inanition est bien connue. L. et M. Lapicque (**178**) ont signalé à cet égard plusieurs faits intéressants et montré que, pendant les longues nuits d'hiver et pour une température de 14 à 15°, il y avait intérêt, pour assurer la vie de ces Oiseaux dans de bonnes conditions, à leur donner de la lumière pour leur

permettre de faire un repas nocturne. Il était donc tout indiqué de les utiliser pour notre étude.

Les résultats obtenus, réunis dans le tableau IV, renforcent ceux précédemment acquis.

TABLEAU IV

Teneur en acides gras et en cholestérine chez les Bengalis normaux et inanitiés.

POIDS de l'animal, en grammes.	QUANTITÉ d'extrait total en grammes.	CHOLESTÉRINE en grammes.	EXTRAIT TOTAL p. 1 000.	CHOLESTÉRINE p. 1 000.	ACIDES GRAS p. 1 000.
Animaux normaux.					
7,6990	0,5495	0,018	71,3	2,4	68,9
7,8745	0,3710	0,018	47,1	2,3	44,8
7,5520	0,5230	0,019	69,2	2,6	66,6
8,5300	0,5445	0,022	63,8	2,5	61,3
7,3390	0,4695	0,019	63,9	2,6	61,3
7,7390	0,4740	0,017	61,2	2,2	59,0
Animaux morts d'inanition.					
6,7115	0,1970	0,0160	29,3	2,4	26,9
6,5760	0,1910	0,0180	29,0	2,7	26,0
6,4700	0,1975	0,0170	30,5	2,6	27,9
6,4730	0,1945	0,0160	30,0	2,5	27,5
6,5825	0,1935	0,0180	29,3	2,7	26,6
6,1685 (survit.).	0,2010	0,0175	32,0	2,0	29,2

Dans le cas de cet animal, on peut vraiment dire que tous les sujets meurent avec une quantité d'acides gras — élevée d'ailleurs — rigoureusement identique. On admettra sans difficulté, nous semble-t-il, que, dans une mesure biologique, un écart de 1,5 p. 1 000, — de 26,0 à 27,5, — est insignifiant.

D'autre part, la teneur en cholestérine est remarquablement constante.

4° **Poussins.** — Bien que nous n'ayons point ici pris des animaux adultes, qu'une critique puisse donc s'élever de ce fait, bien que notre étude ne comporte qu'un nombre trop petit d'individus, nous avons cru cependant intéressant de consigner les résultats obtenus.

Groupés dans le tableau V, ces résultats nous amènent toujours aux mêmes conclusions : grands écarts individuels chez les sujets normaux, différences très peu marquées chez les sujets inanitiés.

TABLEAU V

Teneur en acides gras et en cholestérine de Poussins âgés de quatre jours, normaux et inanitiés.

POIDS de l'animal. en grammes.	QUANTITÉ d'extrait total en grammes.	CHOLESTÉRINE en grammes.	EXTRAIT TOTAL p. 1 000.	CHOLESTÉRINE p. 1 000.	ACIDES GRAS p. 1 000.
Animaux pris quatre heures après le dernier repas.					
39,6155	2,2510	0,198	56,8	5,0	51,8
34,6095	1,3915	0,174	40,2	5,0	35,2
42,7605	2,2140	0,174	51,7	4,0	47,7
37,7450	2,2125	0,159	56,0	4,5	51,5
Animaux morts d'inanition.					
35,2835	0,961	0,126	27,2	3,3	23,9
38,1440	1,116	0,133	29,2	3,5	25,7
39,6020	1,257	0,137	31,7	3,4	28,3

Par contre, nous trouvons un phénomène de sens inverse à ceux précédemment observés pour la cholestérine : une chute très nette à la suite de l'inanition. Y a-t-il là un fait qui tient à ce qu'il s'agit ici de sujets jeunes ; c'est ce que des recherches ultérieures nous permettront sans doute d'élucider. Nous devons cependant rappeler à nouveau ici la grande variabilité des valeurs relatées par Ellis et Gardner chez le Poussin récemment éclos, — de 0,2168 à 0,5610 p. 100, — variabilité de même étendue que dans nos observations.

5° **Chauves-Souris.** — Avec des animaux hibernants, comme la Chauve-Souris, il y avait lieu de s'attendre à des phénomènes spéciaux. C'est ce qui s'est en effet produit.

Les animaux nous ont été envoyés d'Auvergne ; ils avaient été capturés dans des grottes. Aucune indication n'a pu nous être donnée sur le temps écoulé depuis la dernière prise de nourriture. Il convient de noter la date de l'expérience, — 12 mai 1914, — des expériences ultérieures étant néces-

saires pour nous montrer l'influence possible de l'hibernation.

En tout cas on remarquera que les animaux normaux présentent une teneur en corps gras relativement faible et que les écarts sont beaucoup plus minimes que dans les espèces jusqu'ici étudiées.

TABLEAU VI

Teneur en acides gras et en cholestérine de Chauves-Souris normales et inanitiées.

POIDS de l'animal en grammes.	POIDS de l'extrait total en grammes.	CHOLESTÉRINE en grammes.	EXTRAIT TOTAL p. 1 000.	CHOLESTÉRINE p. 1 000.	ACIDES GRAS p. 1 000.
Animaux à jeun depuis vingt-quatre heures environ.					
22,5335	0,6775	0,042	30,6	1,87	28,73
25,5010	0,7385	0,050	28,9	1,99	26,91
24,9740	0,7800	0,062	31,2	2,40	28,80
24,5555	0,7995	0,063	32,5	2,50	30,00
23,6755	0,6060	0,053	25,6	2,20	23,40
22,4068	0,5600	0,040	24,9	1,86	23,04
Animaux ayant subi un jeune supplémentaire de quarante-huit heures.					
20,751	0,5570	0,065	26,8	3,1	23,7
21,713	0,6225	0,076	28,6	3,5	25,1
Animaux ayant subi un jeune supplémentaire de soixante-douze heures.					
22,2856	0,6700	0,060	30,6	2,7	27,9
23,3910	0,6215	0,066	26,5	2,8	23,7
21,3370	0,6235	0,064	29,2	3,0	26,2

Nous n'avons pas attendu la mort par inanition, mais nous avons pu constater qu'un jeûne de six jours ne modifie pas sensiblement la teneur en acides gras. Le métabolisme de ces animaux est considérablement ralenti; il s'ensuit que la consommation est chez eux très faible. Bien que tous ces faits méritent une étude plus approfondie, il nous a paru néanmoins intéressant de les signaler dès maintenant.

§ B. — Poikilothermes.

1° **Perches.** — Comme chez les Homéothermes, nous nous sommes adressés à des sujets quelconques. Pour réaliser la

mort par inanition, les Poissons ont été placés dans des aquariums à eau courante approvisionnés en eau de source convenablement aérée.

Aux différences quantitatives près, on ne peut manquer d'être frappé du fait que les résultats consignés dans le tableau VII parlent exactement dans le même sens que ceux acquis chez les Homéothermes.

TABLEAU VII

Teneur en acides gras et en cholestérine de Perches normales et inanitiées.

POIDS de l'animal en grammes.	POIDS de l'extrait total en grammes.	CHOLESTÉRINE en grammes.	EXTRAIT TOTAL p. 1 000.	CHOLESTÉRINE p. 1 000.	ACIDES GRAS p. 1 000.
Animaux normaux.					
6,4470	0,2210	0,0055	34,2	0,8	33,4
6,8015	0,2450	0,0150	36,1	2,2	33,9
8,0315	0,2625	0,0140	32,0	1,8	30,2
8,0430	0,1490	0,0090	18,5	1,2	17,3
6,9960	0,1500	0,0050	21,4	0,7	20,7
6,7070	0,1755	0,0060	26,1	0,9	25,2
7,3390	0,1490	0,0110	20,0	1,5	18,5
6,9945	0,1020	0,0060	14,6	0,8	13,8
Animaux survivants après quarante-sept jours de jeûne.					
7,3590	0,0875	0,010	11,8	1,40	10,40
6,8540	0,0970	0,012	15,5	1,80	13,70
10,4305	0,3305	0,022	31,7	2,10	29,60
8,7540	0,0560	0,014	6,4	1,60	4,80
8,0995	0,0630	0,011	7,2	1,20	6,00
7,8710	0,0700	0,009	8,3	1,20	7,10
7,2860	0,0500	0,008	6,8	1,18	5,62
Animaux après quatre-vingt-dix-sept jours de jeûne (trois premiers survivants, trois derniers morts).					
6,7710	0,0495	0,012	7,3	1,8	5,5
5,4495	0,0410	0,007	7,5	1,3	6,2
5,6550	0,0420	0,008	7,4	1,5	5,9
7,7945	0,0430	0,010	5,5	1,3	4,2
5,6670	0,0415	0,009	7,3	1,6	5,7
4,5155	0,0250	0,005	5,2	1,3	4,2

En ce qui regarde les acides gras, les sujets normaux présentent des différences étendues, — de 13,8 à 33,4; — ces différences diminuent peu à peu au cours de l'inanition; elles

sont à peu près complètement disparues au moment de la mort.

Le taux de la cholestérine, assez variable chez les animaux normaux, est remarquablement fixe chez les inanitiés ; il est dans l'ensemble plus élevé chez les seconds.

2° **Tanches.** — Les expériences poursuivies sur des Tanches dans les mêmes conditions que sur les Perches donnent des résultats, rassemblés dans le tableau VIII, rigoureusement identiques et sur le détail desquels il est inutile d'insister. La fixité du taux des acides gras chez les huit animaux morts d'inanition est remarquable.

TABLEAU VIII

Teneur en acides gras et en cholestérine de Tanches normales et inanitiées.

POIDS de l'animal en grammes.	POIDS de l'extrait total en grammes.	CHOLESTÉRINE en grammes.	EXTRAIT TOTAL p. 1 000.	CHOLESTÉRINE p. 1 000.	ACIDES GRAS p. 1 000.
Animaux normaux (9 mai 1914).					
8,8295	0,1100	0,010	13,2	1,24	11,96
53,0870	0,3935	0,057	7,4	1,08	6,33
71,7615	0,9950	0,088	13,8	1,20	12,60
110,6315	1,1055	0,166	9,9	1,50	8,40
47,8820	0,8138	0,064	16,9	1,30	15,60
73,2425	0,9770	0,090	13,3	1,20	12,10
44,8665	0,4240	0,043	9,4	0,90	8,50
103,9690	0,8170	0,155	7,8	1,40	6,40
124,8310	2,4150	0,152	19,3	1,20	18,10
Animaux survivants à soixante jours d'inanition.					
6,3445	0,0590	0,015	9,20	2,3	6,9
6,2835	0,0630	0,015	10,00	2,4	7,6
7,9100	0,0650	0,015	8,20	1,9	6,3
12,4950	0,1145	0,028	9,10	2,2	6,9
9,3760	0,0745	0,011	7,90	1,2	6,7
Animaux morts d'inanition.					
6,1020	0,0390	0,010	6,39	1,6	4,79
5,7290	0,0370	0,008	6,45	1,4	5,05
7,3335	0,0500	0,013	6,81	1,8	5,01
5,9625	0,0400	0,009	6,70	1,5	5,20
21,7055	0,1265	0,023	5,80	1,1	4,70
11,4485	0,0815	0,017	7,10	1,5	5,60
11,7560	0,0745	0,012	6,30	1,1	5,20
12,5315	0,0850	0,016	6,70	1,3	5,40

3° **Grenouilles.** — Les Grenouilles ont été conservées dans un aquarium contenant un peu d'eau de source quotidiennement changée et recouvert d'un grillage métallique très fin pour empêcher tout insecte de venir à portée des animaux en cours d'inanition.

TABLEAU IX

Teneur en acides gras et en cholestérine de Grenouilles normales et inanitiées.

POIDS de l'animal en grammes.	POIDS de l'extrait total en grammes.	CHOLESTÉRINE en grammes.	EXTRAIT TOTAL p. 1 000.	CHOLESTÉRINE p. 1 000.	ACIDES GRAS p. 1 000.
Animaux tués le 28 mars 1914 après avoir reçu pendant quatre semaines une alimentation carnée abondante.					
51,2605	0,8030	0,057	15,6	1,1	14,5
39,1750	0,6555	0,035	16,7	0,9	15,8
50,7125	0,9900	0,095	19,5	1,8	17,7
Animaux conservés à jeun au laboratoire de la fin octobre au 30 mars et survivants à cette date.					
27,9570	0,2350	0,030	8,4	1,07	7,33
19,2435	0,1565	0,020	8,1	1,02	7,08
26,4245	0,2205	0,027	8,3	1,02	7,28
32,1210	0,2440	0,024	7,5	1,07	6,43
Animaux morts d'inanition.					
9,6780	0,0565	0,013	5,8	1,60	4,2
9,6910	0,0625	0,013	6,4	1,39	5,0
9,1715	0,0555	0,012	5,8	1,30	4,5
9,3435	0,0630	0,013	6,7	1,40	5,3
11,1185	0,0755	0,015	6,7	1,39	5,3
8,0775	0,0465	0,010	5,7	1,30	4,4

Nous n'avons pas ici de sujets normaux en nombre suffisant ni convenablement choisis. Nous nous sommes en effet adressés à des sujets pris à la fin de l'hiver. Toutefois il y a lieu de remarquer que, avant leur dosage, ces animaux avaient été conservés à la température du laboratoire pendant près de quatre semaines, qu'ils manifestaient une activité normale, qu'ils se nourrissaient abondamment de viande crue. C'est sans doute à ce dernier

fait qu'ils doivent de présenter une teneur en corps gras assez élevée et qui n'est pas très éloignée de celle trouvée par ATHANASIU (*loc. cit.*) sur des animaux d'été. A l'aide de la méthode Pflüger-Dormeyer, ATHANASIU décèle en effet, dans divers lots de Grenouilles prises au mois de juin, 13,8 p. 1 000, 27,2 p. 1 000, 11 p. 1 000, 25,5 p. 1 000. Il sera néanmoins indispensable de faire de nouvelles déterminations sur des animaux d'été.

D'une manière générale, les résultats relevés dans le tableau IX ne font que répéter tous les précédents : identité presque absolue de la teneur en acides gras et en cholestérine des animaux inanitiés, taux de la cholestérine plus élevé chez les sujets inanitiés que chez les sujets normaux.

4° **Salamandres** (*S. maculata*). — Nos recherches ont dû se limiter ici aux animaux normaux; nous avons cependant cru intéressant d'en rapporter les résultats dans le tableau X à titre documentaire; ils montrent tout au moins, à côté de la grande variabilité du taux des acides gras, la fixité relative de la cholestérine.

TABLEAU X

Teneur en acides gras et en cholestérine de Salamandres normales.

POIDS de l'animal en grammes.	POIDS de l'extrait total en grammes.	CHOLESTÉRINE en grammes.	EXTRAIT TOTAL p. 1 000.	CHOLESTÉRINE p. 1 000.	ACIDES GRAS p. 1 000.
5,4805	0,0565	0,005	10,3	1,04	9,26
3,4035	0,0300	0,004	8,8	1,20	7,60
3,9560	0,1275	0,007	32,2	1,70	30,50
3,8620	0,0620	0,004	16,0	1,20	14,80

§ C. — Distinction quantitative entre les acides gras de l'organisme : élément constant, élément variable. Fixité de la cholestérine.

Il importe maintenant, tout en réservant pour le moment toute discussion sur la signification physiologique des faits observés, de rechercher si les résultats consignés dans les pré-

cédents paragraphes peuvent être reliés entre eux, et s'il s'en dégage une conclusion générale.

L'examen de ces résultats nous montre que, dans l'ensemble, qu'il s'agisse des Homéothermes ou des Poikilothermes, qu'on envisage les acides gras ou la cholestérine, toutes les observations sont remarquablement cohérentes.

1° **Acides gras.** — Dans tous les cas, chez toutes les espèces animales étudiées, il existe entre les sujets normaux des différences extrêmement importantes, ainsi que cela ressort du tableau XI, dans lequel nous opposons pour chaque espèce les valeurs extrêmes trouvées. Sans doute nous n'entendons nullement dire que nous avons atteint la limite des différences qui peuvent exister entre deux sujets normaux. SHIBATA (*loc. cit.*), employant la méthode de KUMAGAWA-SUTO, trouve sur la Souris (moyenne de deux dosages) une teneur en acides gras de 139,2 p. 1 000 et sur la Grenouille (moyenne de huit dosages), des teneurs un peu plus élevées que les nôtres, de 22,6 à 24,56.

TABLEAU XI

Valeurs extrêmes de la teneur en acides gras d'animaux normaux.

ESPÈCE ANIMALE.	VALEUR la plus faible.	VALEUR la plus forte.	ESPÈCE ANIMALE.	VALEUR la plus faible.	VALEUR la plus forte.
Souris	29,6	87,5	Perche	13,80	33,9
Hypoch. cholybeata.	34,8	87,7	Tanche	6,33	18,1
Spor. melpodus	44,8	68,9	Grenouille	14,50	17,7
Poussin	35,2	51,8	Salamandre	7,60	30,5

Mais la mise en lumière de l'importance de ces écarts a pour but de montrer avant tout, tant pour la critique des recherches antérieures que pour la réalisation des expériences que nous nous proposons d'entreprendre, qu'on n'a pas le droit de prendre pour témoin une prétendue moyenne normale. Étant donnés ces écarts, une moyenne ne signifie rien. On pourra rechercher, et c'est ce qu'il conviendra de faire, si des animaux de même portée, de même âge, soumis

au même régime alimentaire depuis leur naissance, sont comparables au point de vue de leur teneur en corps gras, et soumettre ensuite quelques-uns d'entre eux à des actions susceptibles de modifier cette teneur; mais on ne peut dès maintenant accepter comme définitivement acquis les résultats d'expériences dans lesquelles on s'est servi d'animaux pris au hasard, sauf, bien entendu, dans les cas où un nombre considérable de déterminations auraient toujours décelé des variations de même sens.

Au cours de l'inanition, les écarts diminuent, s'affaiblissent, et, lorsque les animaux succombent, ils présentent alors un taux d'acides gras remarquablement fixe pour tous les sujets d'une même espèce, comme le montre l'ensemble de nos résultats sur ce point et tel que cela ressort du tableau XII.

TABLEAU XII

Teneur en acides gras d'animaux morts d'inanition : valeurs extrêmes ; valeurs moyennes.

ESPÈCE.	VALEUR la plus faible.	VALEUR la plus forte.	MOYENNE de tous les sujets morts d'inanition.	ÉCART MOYEN.	ÉCART MOYEN p. 100.
Souris.....	21,50	25,3	23,40	1,00	4,2
Hypoch. cholyb.	19,10	24,2	21,60	1,60	7,3
Sporoeg. melpod.	26,00	27,9	26,90	0,56	2,0
Poussin	23,90	28,3	25,60	1,50	5,8
Tanche.....	4,79	5,6	5,00	0,32	6,4
Perche.....	4,20	5,7	5,28	0,75	14,0
Grenouille.....	4,20	5,3	4,70	0,40	8,0

Ici nous avons vraiment le droit de calculer une valeur moyenne, car les écarts individuels comptent à peine.

D'autre part, il est important de relever dès maintenant la séparation très nette entre les espèces homéothermes étudiées d'une part et les poikilothermes de l'autre. Grossièrement, la quantité d'acides gras que contiennent encore les premières au moment de la mort par inanition est d'environ cinq fois plus élevée que chez les secondes.

Appuyé sur la notion des *constantes lipocytiques* élaborée

pour les tissus par A. Mayer et G. Schæffer (**215**, **216**), nous exprimerons la concordance des divers faits observés en disant : chez les Vertébrés, il y a lieu de distinguer quantitativement, parmi les acides gras de l'organisme, un *élément constant* et un *élément variable*.

L'*élément constant*, teneur en acides gras des animaux morts d'inanition, est absolument indépendant de l'individu, quelle que soit la teneur en corps gras qu'il ait pu contenir au début de l'inanition ; sa valeur est identique pour tous les représentants d'une même espèce.

Toutefois, bien que des différences assez grandes séparent les valeurs de l'élément constant chez les diverses espèces homéothermes étudiées, ces différences ne se retrouvant pas chez nos trois espèces poikilothermes, lesquelles présentent un élément constant presque identique, il n'est donc pas possible de dire que cette valeur est caractéristique de l'espèce considérée.

L'*élément variable*, différence entre la teneur globale d'un sujet en acides gras et la valeur de l'élément constant de l'espèce à laquelle il appartient, présente de très grandes différences individuelles.

2° **Cholestérine.** — De toutes nos mesures, il résulte que la cholestérine existe à un taux très voisin chez tous les représentants d'une même espèce. Les écarts sont toujours faibles entre les divers sujets, plus encore chez les sujets inanitiés, ainsi que cela ressort du tableau XIII, qui résume l'ensemble de nos données sur ce point. Sauf chez le Poussin, la teneur en cholestérine est plus élevée chez le sujet inanitié que chez l'individu normal.

D'autre part, s'il est aussi impossible de distinguer les espèces entre elles par leur teneur en cholestérine, comme il l'était tout à l'heure par la valeur de l'élément constant acide gras, nous retrouvons, comme dans le cas des acides gras, une séparation nettement marquée entre les espèces homéothermes et les espèces poikilothermes étudiées.

Enfin, on remarquera des écarts individuels toujours beaucoup plus grands chez les quatre espèces poikilothermes que chez les cinq espèces homéothermes.

TABLEAU XIII

Teneur en cholestérine des animaux normaux et inanitiés : valeurs extrêmes ; valeurs moyennes.

ESPÈCE.	ANIMAUX NORMAUX.				ANIMAUX MORTS D'INANITION (1).			
	VALEUR la plus faible.	VALEUR la plus forte.	VALEUR MOYENNE de tous les individus.	ÉCART MOYEN p. 100.	VALEUR la plus faible.	VALEUR la plus forte.	VALEUR MOYENNE de tous les individus.	ÉCART MOYEN p. 100.
Souris.....	1,90	2,7	2,50	9,6	2,8	3,4	3,10	7,2
Chauve-Souris .	1,87	2,5	2,10	10,0	2,7	3,0	2,80	3,5
Hypo. cholybeata.....	2,10	2,5	2,30	5,6	2,6	2,9	2,74	3,5
Sporoeg melpodus.....	2,20	2,6	2,43	5,3	2,0	2,7	2,58	3,8
Poussin (4 j.)...	4,00	5,0	4,60	8,0	3,3	3,5	3,40	1,4
Perche	0,70	2,2	1,20	35,0	1,3	1,8	1,40	11,4
Tanche.....	0,90	1,5	1,20	10,0	1,1	1,8	1,40	16,4
Grenouille	0,90	1,8	1,14	15,0	1,3	1,6	1,40	5,0
Salamandre.....	1,04	1,7	,20	13,0	»	»		»

(1) Sauf chez les Chauves-Souris.

Telles sont les principales conclusions de faits. Nous essayerons dans le chapitre III, d'une part, de dégager si possible leur signification physiologique, d'autre part, d'indiquer les nouvelles recherches qu'elles commandent.

CHAPITRE II

LES ACIDES GRAS ET LA CHOLESTÉRINE DANS L'ORGANISME TOTAL DES INVERTÉBRÉS.

Les données que nous possédons sur les Invertébrés sont encore bien moins abondantes que sur les Vertébrés.

En ce qui regarde les acides gras, nous n'avons trouvé, avant de commencer ce travail, aucune valeur globale déterminée à l'aide des méthodes de saponification immédiate, à plus forte raison aucune étude sur les variations individuelles

ou sur l'influence de l'inanition. Sur ce dernier point, quelques expériences ont été faites dans lesquelles on a fait appel pour les dosages à l'extraction éthérée après dessiccation.

Slowtzoff (**296**) compare 100 Géotropes (*Geotropus stercoralis*) normaux nourris à 100 sujets inanitiés et évalue à 39,6 p. 100 de substance sèche le contenu des graisses des premiers, à 18,8 p. 100 celui des seconds; si ces valeurs étaient exactes, il y aurait maintien dans l'organisme de ces animaux d'une très grande quantité de corps gras lors de la mort par inanition ; mais nous savons toutes les réserves qu'il convient de faire sur la valeur de données numériques dans lesquelles on évalue comme graisses la totalité d'un extrait éthéré.

Les résultats de Schönborn (1) (**285**) sur le *Carcinus Mœnas* sont assez peu cohérents, ce qui tient, selon toute vraisemblance, à ce que l'inanition n'a pas été prolongée jusqu'à la mort. Chez l'animal normal, des dosages faits sur deux ou trois animaux donnent des valeurs de 7,1, 7,4, 11,6, 22,0 de graisse pour 100 grammes de poids frais ; et chez des animaux ayant subi dix jours de jeûne, 12,1 ; douze jours de jeûne, 2,0 et 1,5; dix-huit jours de jeûne, 22,7.

Quant à la cholestérine, nous ne connaissions que les résultats de Dorée (*loc. cit.*), rapportés ci-dessous et n'ayant trait qu'à une détermination unique (les valeurs sont indiquées en p. 100 du poids frais).

Crabe.	Ver de terre.	Anémone de mer.	Cléona.	Spongille.
—	—	—	—	—
0,048	0,10	0,07	0,17	0,17

Dorée mentionne en outre, chez *Asterias Rubens*, la présence d'une substance très voisine de la cholestérine.

Il nous a été malheureusement impossible, comme nous l'avons dit plus haut, de poursuivre dans notre laboratoire des recherches sur l'inanition chez les Invertébrés. Nous avons dû nous contenter d'étudier les variations de la teneur en acides gras et en cholestérine chez des sujets normaux appartenant à un assez grand nombre d'espèces. Nous n'avons d'ailleurs pu poursuivre ce travail à Paris que grâce à l'obli-

(1) Les dernières mesures de Schönborn ont été faites à l'aide de la méthode de Kumagawa-Suto.

geance de M. le professeur DELAGE et de M. VLES, préparateur à la Sorbonne, qui nous ont fait expédier de Roscoff, dans d'excellentes conditions, les animaux nécessaires.

La mesure a porté, comme dans le cas des Vertébrés, sur l'animal total.

Bien entendu, dans le cas des Tuniciers, nous avons éliminé la tunique et, dans celui des Mollusques, la coquille.

Le corps des animaux était rapidement épongé à l'aide de papier-filtre, aussitôt additionné de la quantité de soude nécessaire et le mélange immédiatement placé au bain-marie à 100°.

Sans doute, il y a ici un élément d'erreur, car on ne saurait songer à éliminer, sans détruire l'animal lui-même, la totalité de l'eau qu'il contient. L'examen de nos chiffres, leur homogénéité montrent combien l'erreur ainsi commise est minime.

Bien entendu, les animaux ont toujours été soigneusement débarrassés des petits corps étrangers (pierres, débris, etc.) qu'ils peuvent contenir ; c'est là une précaution dont l'utilité est manifeste dans le cas de l'Astérie par exemple.

Dans bien des cas, la taille de l'animal, sa faible teneur en acides gras ou en cholestérine obligent à opérer sur plusieurs sujets ; nous avons alors indiqué dans nos tableaux le nombre d'individus utilisés pour chaque dosage.

Nos essais ont porté sur huit espèces animales appartenant à divers embranchements :

Tuniciers :	*Ascidia mentula.*
Mollusques :	*Tapes decussatus.* *Ostrea edulis.*
Vers :	*Hirudo medicinalis.*
Vermidiens :	*Phascolosoma vulgatum.*
Échinodermes :	*Asterias rubens.*
Cœlentérés :	*Actinium mesembryanthemum.* *Anemone sulcata.*

TABLEAU XIV

Ascidia mentula (corps sans l'enveloppe).

POIDS de l'animal en grammes.	POIDS de l'extrait total en grammes.	CHOLESTÉRINE en grammes.	EXTRAIT TOTAL p. 1 000.	CHOLESTÉRINE p. 1 000.	ACIDES GRAS p. 1 000.
15,6640	0,0350	0,0047	2,2	0,30	1,90
13,7880	0,0560	Valeur totale obtenue par l'addition des 5 dosages : 0,019	4,0	Valeur moyenne : 0,28	3,72
12,6825	0,0565		4,4		4,12
10,7000	0,0200		1,8		1,52
17,6675	0,0265		1,5		1,22
14,2305	0,0240		1,6		1,32

TABLEAU XV

Ostrea edulis.

POIDS de l'animal en grammes.	POIDS de l'extrait total en grammes.	CHOLESTÉRINE en grammes.	EXTRAIT TOTAL p. 1 000.	CHOLESTÉRINE p. 1 000.	ACIDES GRAS p. 1 000.
5,3885	0,0610	0,005	11,3	1,07	10,23
6,9575	0,0656	0,009	9,4	1,40	8,00
9,8670	0,1900	0,013	20,2	1,30	18,90
5,9735	0,0430	0,007	7,1	1,30	5,80
9,2520	0,1530	0,012	16,5	1,30	12,20
10,5865	0,2205	0,017	20,8	1,60	19,20
13,3215	0,2090	0,018	15,6	1,40	14,20
11,8330	0,1505	0,014	12,7	1,26	11,44
8,0240	0,1100	0,009	13,7	1,10	12,60
8,5000	0,1425	0,013	16,7	1,50	15,20
6,747	0,0995	0,008	14,7	1,30	13,40
8,075	0,1380	0,011	17,2	1,40	15,80

TABLEAU XVI

Tapes decussatus.

NOMBRE d'animaux utilisés.	POIDS des animaux en grammes.	POIDS de l'extrait total en grammes.	CHOLESTÉRINE en grammes.	EXTRAIT TOTAL p. 1 000.	CHOLESTÉRINE p. 1 000.	ACIDES GRAS p. 1 000.
2	10,6970	0,1070	0,014	10,0	1,3	8,7
2	10,7675	0,1145	0,015	10,6	1,4	9,2
3	14,5475	0,1780	0,021	12,2	1,4	10,8
2	11,6070	0,1200	0,016	10,3	1,3	9,0
2	10,5355	0,0965	0,012	9,1	1,2	7,9
2	12,4850	0,1490	0,014	11,5	1,2	10,3

TABLEAU XVII

Hirudo medicinalis (tous les dosages portent sur six animaux).

POIDS des animaux en grammes.	POIDS de l'extrait total en grammes,	CHOLESTÉRINE en grammes.	EXTRAIT TOTAL p. 1 000.	CHOLESTÉRINE p. 1 000.	ACIDES GRAS p. 1 000.
16,1210	0,1755	0,030	10,8	1,9	8,9
17,5965	0,1705	0,030	9,6	1,7	7,9
12,5985	0,1295	0,022	10,2	1,7	8,5
20,5105	0,1780	0,036	8,6	1,8	6,8
13,6540	0,1125	0,022	8,2	1,6	6,6
9,0110	0,0945	0,018	10,4	2,0	8,4

TABLEAU XVIII

Phascolosoma vulgatum.

NOMBRE d'animaux utilisés.	POIDS des animaux en grammes.	POIDS de l'extrait total en grammes.	CHOLESTÉRINE en grammes.	EXTRAIT TOTAL p. 1 000.	CHOLESTÉRINE p. 1 000.	ACIDES GRAS p. 1 000.
6	12,2900	0,0490	0,0060	3,9	0,54	3,36
5	10,0775	0,0315	0,0057	3,1	0,56	2,54
5	10,1275	0,0235	0,0060	2,3	0,59	1,71
8	17,5500	0,0550	0,0090	3,1	0,52	2,58

TABLEAU XIX

Asterias rubens.

POIDS de l'animal en grammes.	POIDS de l'extrait total en grammes.	CHOLESTÉRINE en grammes.	EXTRAIT TOTAL p. 1 000.	CHOLESTÉRINE p. 1 000.	ACIDES GRAS p. 1 000.
12,8515	0,2725	0,022	21,2	1,7	19,5
12,7510	0,1885	0,015	14,7	1,2	13,5
19,6990	0,2785	0,026	14,1	1,3	12,8
20,4680	0,4135	0,031	20,2	1,5	19,7
14,6720	0,2560	0,020	17,5	1,3	16,2
25,8105	0,4045	0,036	15,6	1,4	14,2

TABLEAU XX

Actinies.

NOMBRE d'animaux utilisés.	POIDS des animaux en grammes.	POIDS de l'extrait total en grammes.	CHOLESTÉRINE en grammes.	EXTRAIT TOTAL p. 1 000.	CHOLESTÉRINE p. 1 000.	ACIDES GRAS p. 1 000
			I. — Actinium mesembryanthemum.			
3	7,7805	0,1415	0,019	18,1	2,5	15,6
4	6,7355	0,1180	0,015	17,5	2,2	14,3
3	7,5400	0,1370	0,018	18,1	2,4	15,7
4	7,8305	0,1640	0,019	20,9	2,5	18,4
			II. — Anemone sulcata.			
3	9,4650	0,2480	0,022	26,2	2,40	23,80
3	10,3990	0,2510	0,034	24,2	2,36	21,84
2	5,3555	0,1685	0,013	31,4	2,50	28,90
2	7,7010	0,2635	0,018	34,4	2,40	31,70
4	15,2000	0,4475	0,034	29,4	2,28	27,10
4	16,2545	0,5375	0,033	33,0	2,00	31,00

Quels faits se dégagent des données numériques rassemblées ici ?

Acides gras. — Un examen rapide des tableaux pourrait amener à conclure à l'existence de différences individuelles moins marquées que dans le cas des Vertébrés. Mais il convient de se rappeler que, dans la plupart des cas, le dosage porte sur un assez grand nombre d'animaux, parfois six à huit, et que, ce faisant, on diminue l'amplitude des écarts.

Dans les trois cas où les déterminations ont pu être faites individuellement, les écarts sont du même ordre que chez les Vertébrés, comme on peut le voir ci-dessous :

Espèce animale.	Valeur la plus faible.	Valeur la plus élevée.
Ascidia mentula	1,22	4,12
Ostrea edulis	5,80	19,20
Asterias rubens	12,80	19,50

Cependant, les écarts qui séparent les individus d'une même espèce ne sont pas tels qu'ils puissent nous empêcher de constater de grandes différences entre les espèces. A côté

de teneurs infimes chez l'*Ascidie* ou le *Phascolosome*, nous trouvons, chez *Anemone sulcata*, des valeurs qui atteignent celles rencontrées chez les Homéothermes.

Ici une objection doit être immédiatement écartée. Puisque nous calculons la proportion de corps gras contenue dans l'animal total, les différences observées ne représentent-elles pas tout simplement des différences dans la concentration globale de la totalité des constituants de l'organisme. Il suffirait de considérer l'importance de ces différences chez l'Huître, la Palourde, la Sangsue, l'Actinie, dont les teneurs en eau sont très voisines, pour voir qu'il n'y a pas là une simple différence de concentration. Mais nous avons tenu à montrer, en prenant les valeurs extrêmes, que ces différences se retrouvent si l'on rapporte les quantités dosées au poids sec. Pour ce faire, nous avons déterminé, par dessiccation jusqu'à poids constant, la teneur en substances sèches (et par différence la teneur en eau) d'un certain nombre d'individus dans chaque espèce, et nous avons rapporté les valeurs d'acides gras et de cholestérine précédemment trouvées au poids sec moyen.

Nous pouvons voir ainsi, des chiffres ci-dessous, que s'il y a évidemment chez les trois espèces considérées, *Ascidia mentula*, *Phascolosoma vulgatum* et *Anemone sulcata*, une différence notable de la concentration de tous les éléments, puisque la teneur en eau est très différente, il n'en reste pas moins que la proportion des acides gras parmi les substances solides est très différente. (Pour chaque espèce, le calcul a porté sur la valeur la plus faible consignée respectivement dans les tableaux XIV, XVIII, XX.)

ESPÈCE ANIMALE.	TENEUR en eau.	EXTRAIT TOTAL en p. 100 du poids sec.	CHOLESTÉRINE en p. 100 du poids sec.	ACIDES GRAS en p. 100 du poids sec.
Ascidia mentula....	94 %	3,7	0,5	3,2
Phascolosoma vulgatum.....	90 %	2,3	0,5	1,8
Actinium mesambry.	83 %	10,0	1,3	8,7

Cholestérine. — A l'intérieur de chaque espèce, la teneur en

cholestérine est remarquablement constante. Sans doute, ici aussi, devons-nous tenir compte du fait qu'il s'agit le plus souvent d'une valeur moyenne, mais il est facile de voir que les variations de la cholestérine ne sont pas, à beaucoup près, aussi étendues que celles des acides gras. De plus, quand les déterminations ont été individuelles, comme dans le cas de l'Huître, on remarquera que des variations du simple au triple dans la teneur en acides gras ne sont accompagnées d'aucune variation dans la teneur en cholestérine.

Au surplus, le tableau XXI, dans lequel figurent comparativement, pour toutes les espèces étudiées, les plus grands écarts des acides gras et de la cholestérine, fait ressortir la fixité remarquable de cette dernière substance.

TABLEAU XXI

Grandeur comparée des écarts entre les teneurs en cholestérine et les teneurs en acides gras chez les Invertébrés.

ESPÈCE.	ACIDES GRAS.		CHOLESTÉRINE.	
	VALEUR la plus faible.	VALEUR la plus elevée.	VALEUR la plus faible.	VALEUR la plus élevée.
Ascidia mentula....	1,22	4,12	0,28	0,30
Ostrea edulis.....	5,80	19,20	1,07	1,50
Tapes decussatus ..	7,90	10,80	1,20	1,40
Hirudo medicinalis.	6,60	8,50	1,60	2,00
Phascolosoma vul...	1,71	3,36	0,52	0,59
Asterias rubens....	12,80	19,70	1,20	1,70
Actinium mesembryanthemum....	14,30	18,40	2,20	2,50
Anemone sulcata...	21,84	31,70	2,00	2,50

Enfin, si l'on fait une moyenne de la teneur en cholestérine, ce que nous sommes autorisés à faire, étant donné le peu d'étendue des variations quantitatives de cette substance, on sera frappé de retrouver fréquemment, à côté de chiffres très éloignés, cette valeur voisine de $1^{gr},4$ par kilogramme d'animal trouvée tout à l'heure chez la Grenouille et deux Poissons :

Huître.	Palourde.	Sangsue.	Astérie.	Ascidie.	Phascol.	Act. mes.	Anémone.
—	—	—	—	—	—	—	—
1,3	1,3	1,7	1,4	0,29	0,54	2,4	2,32

Ceci montre que la teneur en cholestérine, presque identique chez tous les individus d'une même espèce, n'est cependant pas caractéristique de l'espèce.

CHAPITRE III

SIGNIFICATION PHYSIOLOGIQUE DE LA SÉPARATION QUANTITATIVE DES ACIDES GRAS EN ÉLÉMENT VARIABLE ET ÉLÉMENT CONSTANT ET DE LA TENEUR EN CHOLESTÉRINE.

Quelle est la signification des faits précisés dans les conclusions de nos deux précédents chapitres? Pouvons-nous, à l'aide de ces faits, répondre aux questions posées particulièrement en ce qui concerne la grandeur des réserves? Enfin quelles recherches nouvelles nos constatations nous commandent-elles pour l'avenir? C'est ce que nous allons maintenant examiner.

§ A. — Les acides gras.

1° **L'élément variable.** — *a.* L'ÉLÉMENT VARIABLE REPRÉSENTE LA RÉSERVE GRASSE DE L'ORGANISME. — Que représente l'élément variable? Précisément, la valeur principale que nous cherchions à établir, la grandeur de la réserve grasse. Pour la première fois, en effet, croyons-nous, grâce à la mise en évidence de l'existence d'un élément constant, d'une quantité fixe d'acides gras que l'organisme ne peut utiliser, ne peut comburer, nous pouvons déterminer par là même, par la différence entre la quantité globale et l'élément constant, la quantité de graisse qui constitue *réellement* une réserve pour l'organisme, la seule à laquelle on ait vraiment le droit d'appliquer les termes de « potentiel bioénergétique ».

Nos expériences nous paraissent démontrer d'une manière péremptoire que considérer comme un tout unique les acides gras contenus dans l'organisme est dépourvu de signification biologique, tout au moins en ce qui regarde la grandeur des

réserves. Opérer ainsi, c'est comme si, après avoir dosé les cendres de l'animal total, on considérait le tout comme réserves minérales, sans égard pour la quantité présente dans le squelette osseux et que l'animal ne peut utiliser.

Pour nous, il existe, si nous pouvons nous permettre cette expression, un *squelette de composés d'acides gras*, que nous n'avons pas le droit de considérer comme réserve énergétique.

Et cette manière de voir n'est pas sans conséquence, non seulement lorsque nous voulons connaître la grandeur de la réserve grasse chez différents sujets d'une même espèce, à divers états physiologiques, mais encore si nous essayons de nous rendre compte de la valeur des potentiels énergétiques dans les diverses espèces animales.

Envisageons tout d'abord le cas de deux individus normaux de même espèce, par exemple dans l'espèce *Hypochera cholybeata*, ceux qui ont fait l'objet de la deuxième et de la cinquième détermination. Ces deux animaux présentent respectivement une teneur globale de 47,9 et de 34,8 p. 1 000; si nous évaluons le tout comme réserve, nous allons donc admettre que leurs potentiels énergétiques qui commandent la survie dans l'inanition sont dans le rapport de 1 à 1,37. Or, il n'en est rien. Tous deux mourront avec un élément constant identique, soit dans le cas présent 21,6 p. 1 000. Leurs réserves énergétiques réelles sont donc respectivement de 47,9 — 21,6 = 26,3 et 34,8 — 21,6 = 13,2, c'est-à-dire que l'un des animaux possède une réserve double de l'autre.

Prenons au contraire maintenant le cas d'espèces chez lesquelles l'élément constant est très différent, par exemple la Perche et l'*Hypochera cholybeata*. Si nous ne considérons que les valeurs globales, nous allons être amenés à conclure que le potentiel dont dispose la Perche normale n° 1 (33gr,4 par kilogramme) est le même que celui auquel peut faire appel l'*Hypochera* normal n° 5 (34gr,8 par kilogramme). En réalité, si l'on enlève l'élément constant, on constate alors que la Perche dispose d'une réserve de 33,4 — 5,18 = 28gr,22, alors que l'Oiseau ne dispose plus que de 34,8 — 21,6 = 13gr,2, soit plus de moitié moins.

Au total, la réserve grasse d'un organisme, ce n'est pas la quantité globale de composés d'acides gras que cet organisme contient, c'est la différence entre cette quantité globale, — grandement variable suivant les individus, — et l'élément constant, de valeur presque identique pour tous les représentants normaux adultes d'une même espèce.

b. Valeur énergétique de la réserve grasse chez différentes espèces. — A l'aide de la donnée que nous venons d'acquérir, nous sommes maintenant en mesure de calculer la valeur énergétique réelle que représentent les réserves grasses accumulées dans l'organisme.

TABLEAU XXII

Valeur énergétique des réserves grasses chez des sujets normaux appartenant à diverses espèces de Vertébrés.

ESPÈCE	TENEUR TOTALE en ACIDES GRAS.		ÉLÉMENT CONSTANT.	VALEUR DE LA RÉSERVE.				RÉSERVE énergétique par kilo d'animal en calories.
				EN ACIDES GRAS.		EN GRAISSE.		
	Valeur la plus faible.	Valeur la plus forte.		Valeur la plus faible.	Valeur la plus forte.	Valeur la plus faible.	Valeur la plus forte.	
Souris	29,6	87,5	23,40	6,20	64,10	6,48	67,0	de 60,9 à 629,8
Hypochera cholybeata...	34,8	87,7	21,60	13,20	66,10	13,80	69,1	de 129,7 à 640,5
Sporoeginthus melpodus....	44,8	68,9	26,90	17,90	42,00	18,70	43,9	de 175,7 à 412,6
Poussin ...	35,2	51,8	25,60	9,60	26,20	10,00	27,4	de 94,0 à 258,5
Perche	13,8	33,9	5,28	8,52	28,62	8,90	29,9	de 83,6 à 281
Tanche	6,3	18,1	5,00	1,30	13,10	1,35	13,7	de 12,6 à 128,0
Grenouille .	14,5	17,7	4,27	10,23	13,43	10,70	14,0	de 100,5 à 131,6

Bien que, comme nous l'avons précédemment indiqué, nos déterminations ne portent pas sur un nombre suffisant d'individus pour nous permettre de supposer que nous avons atteint dans chaque cas la limite supérieure de la teneur en

corps gras, il nous a paru plus intéressant de donner des valeurs limites que des moyennes. Au moins ces valeurs limites correspondent-elles à des faits d'observations ; à l'heure actuelle, les déterminations sont encore trop peu nombreuses pour que les valeurs moyennes ne soient pas arbitraires.

Nous avons donc établi pour chaque espèce étudiée les différences entre les valeurs globales limites et l'élément constant. Les quantités d'acides gras ainsi obtenues ont été transformées en graisse en les multipliant par 1,046, le coefficient de Kumagawa qui relie les acides gras supérieurs aux graisses neutres. Enfin nous avons représenté en calories les réserves grasses ainsi évaluées. L'ensemble de ces données est contenu dans le tableau XXII.

Qu'il y ait de grandes variations individuelles, ce n'est pas là un fait nouveau, et nous l'avons constaté au cours de nos dosages.

Deux faits doivent retenir notre attention :

α. Si l'on compare entre elles les valeurs des réserves chez les Homéothermes étudiés, on constate la faiblesse relative de la réserve du Poussin. Ce résultat est à rapprocher des intéressantes recherches de Thomas (**326**) sur le Chien et le Chat, d'où il ressort très nettement que la quantité de graisse augmente beaucoup chez le jeune : au cours des vingt premiers jours, elle passe de 6,90 à 42,30 p. 100 chez le Chien ; de 8,42 à 27,10 pendant les vingt-deux premiers jours chez le Chat. L'animal naîtrait donc avec une réserve énergétique médiocre, qu'il accroîtrait très rapidement. C'est là une question qu'il sera nécessaire d'étudier systématiquement ; il conviendra, d'ailleurs, de rechercher en même temps si l'augmentation porte sur le seul élément variable et si l'élément constant est le même chez le nouveau-né et chez l'adulte.

β. Dans l'ensemble et si l'on écarte le Poussin, animal non adulte, les trois espèces homéothermes se séparent très nettement des trois espèces poikilothermes. Mais toute conclusion ferme sur ce point serait actuellement sans valeur. Polimanti (**260**) relève en effet des différences très étendues de la teneur en corps gras chez les diverses espèces de Poisson, de 0,255 p. 100 de substance fraîche chez le *Gobius paganellus*

à 6,298 chez *Clupea pilchardus*; SUND constate chez le Sprat, suivant la saison, des teneurs de 5 à 15 p. 100 du poids du corps; FAGE et LEGENDRE (**93**) trouvent chez la Sardine des quantités d'extrait éthéré qui peuvent atteindre 16 à 17 p. 100 du poids du corps chez les individus très gras. C'est dire que des recherches sur des espèces nouvelles sont indispensables.

La question de la variation des réserves grasses chez les animaux migrateurs, telle qu'elle a été posée par HJORT et LEA (**143**) pour le Hareng, par SUND (**302**) chez le Sprat, par FAGE et LEGENDRE (*loc. cit.*) pour la Sardine, telle qu'elle se pose également pour les Oiseaux migrateurs, la Caille, par exemple, dont on sait la richesse en matière grasse, nous paraît à reprendre, en utilisant une méthode plus précise et en tenant compte, cette fois, de l'existence de l'élément constant.

Nous ne pouvons calculer, comme nous l'aurions désiré, la valeur énergétique de la réserve grasse réelle chez les Invertébrés, puisque nous n'avons pas pu déterminer leur élément constant. Nous avons cru cependant qu'il ne serait pas inutile de montrer quelles différences quantitatives importantes doivent séparer les diverses espèces en réunissant dans un même tableau (tableau XXIII) les valeurs globales trouvées.

TABLEAU XXIII

Valeur énergétique de la totalité des corps gras contenus dans l'organisme de divers Invertébrés.

ESPÈCE.	TENEUR EN GRAISSE.		VALEUR ÉNERGÉTIQUE en calories par kilo d'animal.
	Valeur la plus faible.	Valeur la plus élevée.	
Ascidia mentula	1,27	4,2	de 11,9 à 39,40
Ostrea edulis	6,10	20,0	de 57,3 à 188,00
Tapes decussatus	8,20	11,2	de 77,0 à 105,20
Hirudo medicinalis...	6,90	9,3	de 64,8 à 87,40
Phascolosoma vulg...	1,78	3,5	de 16,6 à 32,90
Asterias rubens	13,30	20,6	de 125,0 à 193,60
Actinium mesembryanthemum	14,90	19,2	de 140,0 à 180,40
Anemone sulcata	30,07	33,1	de 283,0 à 311,14

Ces chiffres ne représentent évidemment pas la réserve énergétique réelle, mais, étant donnés les écarts existants, des différences subsisteront même après défalcation de l'élément constant. Il sera curieux de constater que des Cœlentérés contiennent une quantité de corps gras voisine de celle des Homéothermes étudiés et que ce sont eux qui, parmi les Invertébrés examinés, présentent de beaucoup les teneurs les plus élevées (les acides gras ont été transformés en graisse à l'aide du coefficient de KUMAGAWA-SUTO).

Ici plus encore que dans les cas précédents, on comprendra que nous voulons considérer le présent travail, quelque laborieuse et fastidieuse soit l'exécution de recherches de ce genre, uniquement comme une amorce, ainsi que notre désir d'établir dans la suite, dans les espèces où les conditions expérimentales seront réalisables, la valeur de l'élément constant.

c. LES RÉSERVES GRASSES PAR RAPPORT A LA RÉSERVE TOTALE DE L'ORGANISME ; LE GLYCOGÈNE. — Dès qu'on envisage la question des réserves de l'organisme, deux mots viennent aussitôt à l'esprit : les graisses, le glycogène. Quelle est donc l'importance relative de ces deux corps comme potentiels énergétiques?

Bien que le glycogène ait été beaucoup plus étudié que les graisses, on ne trouve cependant pas beaucoup plus de données numériques quant à la teneur globale des organismes. Dans presque toutes les espèces animales, la présence du glycogène est signalée (PFLUGER, **253**) (O. VON FURTH, **110**), mais sa teneur est rarement précisée. Sans vouloir donner toutes les valeurs existantes, nous réunissons ci-dessous celles qui nous paraissent les plus intéressantes :

Enfant nouveau-né : de $4^{gr},50$ à $8^{gr},68$ par kilogramme de poids du corps (d'après TIGERSTEDT, **327**) :

Bengali : environ 6 grammes par kilogramme de poids du corps (d'après L. et M. LAPICQUE, *loc. cit.*).

Poussin (cinquième jour) : environ $1^{gr},13$ par kilogramme de poids du corps (d'après V. ADAMOFF, **4**).

Lapin (à la naissance) : de $6^{gr},06$ à $8^{gr},56$ par kilogramme de poids du corps (d'après V. ADAMOFF, **4**).

Grenouille (en juin) : de $5^{gr},23$ à $9^{gr},10$ par kilogramme de poids du corps (d'après ATHANASIU, *loc. cit.*).

Abeilles (*imago*) : $10^{gr},2$ par kilogramme de poids du corps (d'après STRAUSS, **300**).

Mouche avant la métamorphose : 6gr,3 par kilogramme de poids du corps (d'après WEINLAND, 344).

Mouche après la métamorphose : 1gr,723 par kilogramme de poids du corps (d'après WEINLAND, 344).

Carcinus Mœnas : 8gr,5 à 10gr,0 par kilogramme de poids du corps (d'après SCHÖNDORFF, *loc. cit.*).

La simple considération de ces quelques chiffres oblige à penser que la quantité de glycogène contenue dans les organismes ne représente le plus souvent qu'un bien faible potentiel énergétique.

Toutefois la méthode de dosage de PFLUGER ayant donné lieu à diverses critiques, tant en ce qui regarde les animaux supérieurs que les animaux inférieurs (STARKENSTEIN, 298), avions-nous estimé indispensable de reprendre des dosages, sur les diverses espèces étudiées par nous, à l'aide de la méthode élégante et précise de BIERRY et GRUZEWSKA (1). La guerre ayant interrompu ces recherches, nous ne pouvons donner aujourd'hui que les quelques résultats consignés dans le tableau XXIV.

TABLEAU XXIV

Teneur en glycogène de diverses espèces animales.

ESPÈCE.	NOMBRE d'individus utilisés.	TENEUR en glycogène par kilo d'animal.	ESPÈCE.	NOMBRE d'individus utilisés.	TENEUR en glycogène par kilo d'animal.
Souris	1	7,40	Huître (*Ostrea ed.*)	4	50,1
—	1	3,40	—	4	44,0
—	2	5,60	—	6	47,0
Bengali.....	2	6,07	—	4	42,0
—	2	8,20	—	5	43,0
Tanche	4	4,20	—	4	41,0
			—	6	43,0

La comparaison des valeurs énergétiques que représentent

(1) En bref, cette méthode, dont on trouvera la description dans le travail de BIERRY et GRUZEWSKA et que nous avons appliquée sans aucune modification, comprend les temps suivants : traitement du tissu par la soude à l'autoclave, ce qui solubilise le tissu (ou l'animal) et détruit les matières sucrées ou glycoformatrices autres que le glycogène ; acidification du liquide obtenu et chauffage, ce qui transforme le glycogène en glucose ; dosage du glucose à l'aide de la méthode de Bertrand, après défécation du liquide par le nitrate mercurique.

la réserve grasse et la réserve de glycogène pour les espèces vertébrées étudiées, comparaison pour laquelle nous avons en partie fait appel aux résultats de nos devanciers, montre combien peu compte quantitativement, chez ces espèces, la quantité de glycogène présente. On peut dire que la réserve énergétique est presque uniquement constituée par la graisse.

	Valeur énergétique de la réserve grasse en calories par kilo. (Chiffres pris dans le tableau XXII.)	Valeur énergétique du glycogène en calories par kilo.
Souris	de 60,9 à 629,8	de 14,7 à 32,0
Bengali	de 175,7 à 412,7	de 26,36 à 35,6
Poussin	de 94,0 à 258,5	4,6 (d'après VERA ADAMOFF)
Grenouille	de 100,5 à 131,6	de 21,4 à 37,3 (d'après ATHANASIU)
Tanche	de 12,6 à 128,0	18,0

L'énergie potentielle de l'organisme, ce qui lui donne sa force vis-à-vis des attaques extérieures, ce qui lui permet de résister longuement au froid, à l'inanition, c'est la graisse. Le glycogène peut faire face aux besoins immédiats; seul il serait sans grande valeur pour assurer la survie de l'organisme devant la précarité alimentaire. Au total, le glycogène est la troupe de couverture immédiatement engagée et derrière laquelle se fait plus lentement la mobilisation des réserves, qui, elles, constituent la véritable sauvegarde de l'organisme.

En est-il de même dans toutes les espèces animales, chez les Invertébrés? Il ne semble pas que le fait soit général (1). Si, en effet, STRAUSS (*loc. cit.*) trouve chez l'Abeille (*imago*), 10,2 de glycogène contre 19,5 de graisse, soit $41^{cal},8$ en glycogène par kilogramme d'animal, alors que les graisses représentent 183,3; si WEINLAND (*loc. cit.*) décèle chez la Mouche, après la métamorphose, 1,723 de glycogène contre 4,5 de graisse, soit $6^{cal},97$ en glycogène, alors que les graisses en représentent 423; par contre, chez le *Carcinus Mœnas*, SCHÖNDORFF (*loc. cit.*) trouve respectivement

(1) Nous laissons ici de côté toute détermination relative aux variations de la graisse et du glycogène pendant les métamorphoses pour ne considérer que les sujets adultes.

10 grammes et $8^{gr},5$ de glycogène et 7,1 et 7,4 de graisse, ce qui donne 41 et $34^{cal},85$ pour le glycogène, 66,7 et 69,5 pour les graisses; STARKENSTEIN (*loc. cit.*) signale la présence d'au moins 25 p. 100 de glycogène chez *Phallusia mamillata.*

D'autre part, nos recherches personnelles nous montrent une valeur énergétique importante du glycogène chez l'Huître : le glycogène représente en effet environ 200 calories, alors que la valeur maximale trouvée pour la graisse est de 188 calories. Que signifie la minime importance quantitative du glycogène chez certaines espèces, particulièrement chez les Vertébrés, son importance notable chez d'autres ? C'est là encore une question qui ne pourra être discutée avec fruit qu'après des recherches nouvelles beaucoup plus étendues.

d. LA GRANDEUR DE L'ÉLÉMENT VARIABLE, LA DURÉE DE SURVIE PENDANT L'INANITION ET L'AUGMENTATION PRÉMORTELLE DE L'EXCRÉTION AZOTÉE. — Nous avons précédemment rappelé combien les physiologistes se sont préoccupés des facteurs qui déterminent la durée de survie pendant l'inanition et des causes qui provoquent l'augmentation prémortelle de l'excrétion azotée.

Pour la durée de survie, on l'attribue en général à la grandeur de la réserve grasse, mais on s'étonne avec RUBNER, avec SCHULTZ, avec BOGHTLINGK, de trouver chez l'animal mort d'inanition une quantité de graisse loin d'être négligeable.

Pour nous, la durée de survie s'explique bien, en effet, par la grandeur de la réserve grasse, mais grandeur définie non par la quantité totale des graisses de l'organisme, mais seulement par l'élément variable. A cet égard, la comparaison des recherches de L. et M. LAPICQUE (*loc. cit.*) sur la résistance du Bengali à l'inanition et des nôtres nous paraît très suggestive. L. et M. LAPICQUE observent, en effet, que, pour une température de 18°, des Bengalis ne recevant aucune alimentation meurent en quatre à six heures. Chez les nôtres, le maximum de survie à cette température a été de dix heures. D'autre part, L. et M. LAPICQUE déterminent qu'à cette température la dépense énergétique est de 42 calories par kilo-

gramme-heure; ne trouvant que 6 p. 1 000 de glycogène, c'est-à-dire 24 calories, ils en concluent que cette réserve serait à peine suffisante pour assurer une survie d'une demi-heure. Ils émettent donc l'hypothèse que, pour faire face au jeûne nocturne, « le Bengali se constitue chaque jour d'autres réserves en graisses, par exemple ».

Que nous apprennent nos recherches? D'une part, que la teneur en glycogène est bien de 6 p. 1 000 environ et qu'elle ne peut en aucune manière expliquer la durée de la survie. D'autre part, que la réserve grasse, en ne donnant à cette expression que le sens élément variable, représente de 157 à 412 calories. A raison de 42 calories par kilogramme-heure, il y a là des durées de survie à 18° assurées de quatre heures à neuf heures et demie, c'est-à-dire précisément celles observées par L. et M. Lapicque et par nous.

Si nous considérions comme réserve énergétique non plus l'élément variable, mais la quantité globale, il faudrait ajouter $28,1 \times 9,4 = 964$ calories, c'est-à-dire la possibilité de durées de survie de dix heures vingt à quinze heures cinquante, ce qui ne concorde plus du tout avec nos observations.

Il y a donc, dans la comparaison des recherches de L. et M. Lapicque et des nôtres, la confirmation de l'hypothèse formulée par ces auteurs: il faut rechercher la durée de survie dans la réserve grasse, et en même temps un élément de preuve en faveur de l'idée émise par nous, à savoir qu'il ne faut entendre par réserve grasse que l'élément variable.

En ce qui regarde l'augmentation prémortelle de l'excrétion azotée, on sait, d'après des recherches de Rubner (**276**), déjà anciennes (1881), qu'elle est concomitante avec une diminution sinon une suppression de la consommation des graisses dans l'organisme, qu'elle se produit à un moment où il reste peu de graisse dans l'organisme. « Il n'est pas douteux, dit Rubner, que la diminution des graisses dans le corps est la cause de la destruction des protéiques. »

Personne n'admet plus cependant, comme l'ont écrit Neumeister (*loc. cit.*): « que l'augmentation prémortelle de la destruction azotée marque le temps où toute la graisse de l'organisme est employée », ou Bunge (**57**): que « si on tue

l'animal au moment de l'augmentation subite de l'excrétion azotée on trouve tous ses organes sans graisse ».

Pour nous, sans vouloir résoudre bien entendu la question de la cause de l'augmentation prémortelle de l'excrétion azotée, il nous semble cependant que nos recherches nous permettent de formuler une hypothèse plausible, hypothèse qui tient compte à la fois de la suppression de la consommation des graisses, montrée par Rubner, et de la présence de quantités non négligeables de corps gras au moment où ce phénomène se produit : l'augmentation prémortelle de l'excrétion azotée dans l'inanition est provoquée par la disparition complète de l'élément variable, et l'impossibilité pour l'organisme d'attaquer son élément constant, son squelette d'acides gras.

Et l'on voit tout de suite alors quelle recherche impose cette hypothèse. L'impossibilité pour l'organisme d'attaquer le résidu d'acides gras qu'il renferme encore après une inanition prolongée est-elle due à un abaissement considérable du pouvoir oxydant, à une auto-intoxication, comme le croit Tigerstedt (*loc. cit.*), qui rend les cellules incapables de comburer et même de dissoudre les graisses? Ou n'est-elle pas due bien plutôt au fait que les acides gras qui restent à ce moment sont engagés dans des combinaisons tout autres que les graisses neutres, dans des corps que l'organisme ne peut utiliser comme combustibles? En d'autres termes, l'augmentation prémortelle de l'excrétion azotée ne signifie-t-elle pas, en dernière analyse, que l'élément constant est *qualitativement* distinct de l'élément variable. Et c'est là encore une question que, pour le moment, nous sommes obligés de nous contenter de poser et qui fera l'objet de nos plus prochaines recherches.

2° **L'élément constant.** — Quelle est la signification de l'élément constant? Quelle est la signification des différences de sa valeur chez les diverses espèces animales? A quelles combinaisons correspond-il?

a. SIGNIFICATION. PART DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL. — Lorsqu'on voit persister des quantités importantes d'acides gras dans l'organisme lors de la mort par inanition, lorsqu'on

trouve ces quantités identiques chez tous les représentants d'une même espèce, on est amené à penser que le système nerveux, si riche en acides gras, intervient pour une part importante dans la valeur de l'élément constant. Aussi avons-nous cherché à déterminer chez une des espèces étudiées, — la Souris, — quelle est la part du système nerveux central dans la teneur en acides gras et en cholestérine de l'organisme total.

Trois Souris, soumises à un jeûne préalable de trente-six heures, mais qui cependant sont assez loin d'avoir atteint la valeur de leur élément constant, comme le montre le tableau XXV, sont tuées par strangulation. On enlève aussi rapidement que possible le système nerveux, et on dose séparément les acides gras et la cholestérine, d'une part dans le système nerveux, d'autre part dans le reste du corps.

Il serait puéril de cacher que de telles recherches comportent d'assez sérieux éléments d'erreur. En particulier, suivant la rapidité avec laquelle on opère la dissection, on laisse plus ou moins longtemps à nu le système nerveux; par cela même, l'évaporation active qui se produit est plus ou moins prolongée ; il en résulte une erreur de pesée qui, étant donné le poids total de matière, n'est pas négligeable.

Néanmoins les résultats, remarquablement cohérents d'ailleurs, groupés dans le tableau XXV, montrent la faible part des acides gras (et de la cholestérine) du système nerveux dans la quantité totale de l'organisme. Sans doute une objection peut être valablement soulevée du fait que nous ne nous sommes pas adressés à des animaux morts d'inanition et ne présentant que l'élément constant. A cet égard, l'expérience est à refaire ; elle l'est en outre sur toutes les espèces étudiées, afin de fixer par un chiffre précis la part du système nerveux dans l'élément constant. Mais les acides gras du système nerveux ne variant vraisemblablement pas pendant l'inanition, si l'on veut bien rapprocher les valeurs trouvées ici pour ce système nerveux, — $0^{gr},0161$, $0^{gr},0191$, $0^{gr},020$, — de celles globales d'animaux de même poids morts d'inanition (Voir tableau II), c'est-à-dire $0^{gr},3265$, $0^{gr},3645$, $0^{gr},363$, on sera amené à conclure que la part du système nerveux central dans

TABLEAU XXV

Teneur en acides gras et en cholestérine du système nerveux central et du corps chez la Souris.

	I.	II.	III.
Poids total de l'animal	16,059	11,142	13,221
Poids du système nerveux	0,391	0,390	0,417
Poids de l'animal moins le système nerveux	15,668	10,752	12,804
Quantité d'extrait total trouvé dans le système nerveux	0,0185	0,02150	0,0225
Quantité d'extrait total trouvé dans le reste du corps	0,5485	0,5900	0,621
Quantité de cholestérine trouvée dans le système nerveux	0,0024	0,0024	0,0025
Quantité de cholestérine trouvée dans le reste du corps	0,0400	0,0348	0,0410
Quantité des acides gras (calculés par différence) dans le système nerveux	0,0161	0,0191	0,0200
Quantité des acides gras (calculés par différence) dans le reste du corps	0,5085	0,5552	0,5800
Extrait total p. 1 000 — Animal entier	35,3	54,8	48,6
Extrait total p. 1 000 — Corps moins le système nerveux	35,0	54,7	48,5
Extrait total p. 1 000 — Système nerveux	47,3	55,1	53,9
Acides gras p. 1 000. — Animal entier	32,7	51,6	45,4
Acides gras p. 1 000. — Corps moins le système nerveux	32,4	51,5	45,3
Acides gras p. 1 000. — Système nerveux	41,1	49,0	48,0
Cholestérine p. 1 000. — Animal entier	2,6	3,3	3,2
Cholestérine p. 1 000. — Corps moins le système nerveux	2,6	3,2	3,2
Cholestérine p. 1 000. — Système nerveux	6,2	6,1	5,9
Pourcentage par rapport à la teneur de l'animal entier :			
1° De l'extrait total. — Du corps, moins le système nerveux	96,7	96,4	96,5
1° De l'extrait total. — Du système nerveux	3,3	3,5	3,4
2° Des acides gras. — Du corps, moins le système nerveux	96,9	96,6	96,6
2° Des acides gras. — Du système nerveux	3,0	3,3	3,3
3° De la cholestérine. — Du corps, moins le système nerveux	94,3	93,5	94,4
3° De la cholestérine. — Du système nerveux	5,6	6,4	5,6

l'élément constant est extrêmement faible, environ 5 p. 100.

b. Qu'est-ce que l'élément constant? — Mais alors que représente l'élément constant? N'est-il qu'un reste de réserve grasse que l'organisme affaibli a perdu la force de brûler? Est-ce uniquement au contraire un constituant permanent de l'organisme, tout différent d'une matière de réserve? Au point où nous en sommes, nous ne pouvons le décider. Avant tout, il conviendra de rechercher si l'élément constant est qualitativement distinct de l'élément variable.

La comparaison des faits avancés par Mayer et Schæffer et des nôtres pose la question de savoir si l'élément variable n'est pas constitué essentiellement par des graisses neutres, l'élément constant par des lipoïdes, par des phosphatides (1). En effet, en même temps que nous constations l'existence de l'élément constant dans l'organisme total, Mayer et Schæffer (213), dans des recherches qu'à dessein nous poursuivions simultanément, montraient que tous les sujets d'une même espèce présentent des teneurs très voisines en phosphore lipoïdique.

Or, bien que nous ne voulions tirer aucune conclusion ferme d'expériences trop peu nombreuses, nous ne pouvions pas ne pas être frappés du parallélisme de leurs résultats et des nôtres. Chez les Vertébrés, il existe une séparation nette entre Homéothermes et Poikilothermes : chez les premiers, la teneur en phosphore lipoïdique est toujours supérieure à 0,60 p. 1000; en fait, en dehors du Rat, toutes les valeurs oscillent autour de 0,80 p. 1 000 ; par contre, chez les seconds, les valeurs sont toutes inférieures à 0,50 p. 1 000. La moyenne la plus élevée appartient au Bengali, exactement comme dans le cas des acides gras. Peut-être ce rapprochement nous permettra-t-il, dans la suite, l'acquisition de renseignements plus précis sur la nature de l'élément constant.

c. Signification de l'élément constant. — L'élément constant est-il un constituant permanent des cellules, un

(1) Il importe de noter que cette distinction ne signifierait pas que l'élément constant ne pourrait faire appel, pour l'édification des composés qui le caractériseraient, à des acides gras empruntés à l'élément variable, aux graisses neutres. Nous n'entendons nullement admettre qu'aucun échange ne peut se faire entre l'élément constant et l'élément variable.

squelette gras ou lipoïdique, comme nous l'avons appelé ? Les belles recherches de MAYER et SCHÆFFER, mettant en évidence l'existence de constantes lipocytiques, rendaient cette conception des plus vraisemblables. Mais elle ne pouvait être admise, comme la réalité des constantes lipocytiques elle-même, qu'après démonstration que les quantités trouvées dans les cellules, quantités qui constituent sans doute notre élément constant, sont indépendantes des états de nutrition. C'est cette démonstration que nous essaierons d'apporter dans la deuxième section de ce travail.

Il y a un point cependant sur lequel il convient dès maintenant d'appeler l'attention, relatif à la grandeur de l'élément constant chez les diverses espèces.

Nous l'avons trouvé sensiblement identique chez les trois Vertébrés poikilothermes étudiés et très faible, beaucoup plus élevé — de cinq à six fois — chez les Homéothermes. De plus, le Bengali, dont la combustion est la plus intense parmi tous les animaux envisagés, présente l'élément constant le plus fort. La valeur de cet élément serait-elle sous la dépendance de l'intensité des combustions ? La verrons-nous chez les Homéothermes s'abaisser chez les espèces de taille plus élevée ? Nouvelles questions que nous ne pouvons encore que poser.

§ B. — Cholestérine.

Toutes nos déterminations concordent pour nous montrer, d'une part, l'universelle présence de la cholestérine dans le règne animal, d'autre part la fixité, souvent remarquable, de sa teneur chez tous les individus d'une même espèce.

L'élévation, toujours constatée, de la proportion de cholestérine à la fin de l'inanition correspond-elle à une augmentation réelle ? Ne signifie-t-elle pas tout simplement que, dans le cas des animaux inanitiés, on rapporte la quantité trouvée à un poids qui ne comprend plus les réserves, l'augmentation n'étant alors qu'apparente ? Il est bien difficile de conclure définitivement sur ce point, mais on retiendra en tout cas que l'augmentation est bien faible.

Quelle est la signification de cette présence universelle de la cholestérine qui en fait, à n'en pas douter, un constituant

permanent des organismes? Mayer et Schæffer (214, 217) lui attribuent un rôle important parmi les facteurs qui règlent la teneur en eau des tissus. Ils montrent que l'imbibition maximum d'un tissu, c'est-à-dire la quantité d'eau qu'il peut fixer lorsqu'il est plongé dans l'eau distillée, est sous la dépendance du rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$, la cholestérine favorisant l'introduction, les acides gras s'y opposant.

Ce qui est vrai pour les tissus l'est-il pour l'organisme total? Y a-t-il un rapport fixe entre la teneur en acides gras, réduite à son élément constant, et la teneur en cholestérine? Le tableau XXVI montre que ce rapport est très voisin chez les quatre espèces homéothermes, très voisin chez les trois espèces poikilothermes; mais, étant donné le peu d'étendue des variations entre chacun des éléments, étant donné le petit nombre des espèces étudiées, on ne saurait dès maintenant conclure que l'organisme total maintient un rapport fixe entre ces deux éléments. Nous croyons cependant que les études qui se poursuivront dorénavant sur la question déjà ancienne du balancement dans l'organisme de l'eau et des graisses devront faire figurer la cholestérine parmi les facteurs dont l'intervention est possible.

TABLEAU XXVI

Valeur du rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ chez les diverses espèces vertébrées étudiées.

ESPÈCE.	ÉLÉMENT CONSTANT.	TENEUR en cholestérine (moyenne).	RAPPORT $\frac{C}{A\ G} \times 100$.
Souris	23,00	3,10	13
Bengali	26,90	2,58	9
Hypochœra cholybeata.	21,60	2,74	12
Poussin	25,60	3,40	13
Perche	5,28	1,40	26
Tanche	5,00	1,40	28
Grenouille	4,70	1,40	29

Toutefois, la signification de la présence universelle de la cholestérine et de la fixité de sa teneur dans les organismes reste entièrement à dégager.

SECTION II

LA RÉPARTITION DES ACIDES GRAS ET DE LA CHOLESTÉRINE DANS LES TISSUS INFLUENCE DE L'INANITION ET DE L'ALIMENTATION.

Nous avons montré que, dans une même espèce, la teneur en acides gras totaux des individus normaux varie considérablement d'un sujet à un autre; on peut relever des valeurs variant chez la Souris de 31,7 à 87,5 p. 1000; chez le Bengali, de 44,8 à 68,9 p. 1000; chez la Perche, de 7,1 à 33,9 p. 1 000, etc. Par contre, lors de la mort par inanition, la teneur en acides gras est la même chez tous les animaux de même espèce.

Nous avons été ainsi amenés à établir une distinction quantitative entre les acides gras : les uns, élément variable, représentant les réserves ; les autres, élément constant, que, d'après les recherches de Mayer et Schæffer, nous pourrions considérer comme un constituant permanent des tissus.

Si, à cette distinction quantitative correspond également une distinction qualitative, c'est là une question que nous réservons pour une étude ultérieure ; mais nous voudrions dès maintenant déterminer si, à cette distinction quantitative, correspond une différence de répartition dans les divers tissus de l'organisme?

L'élément variable, la réserve grasse, est-il strictement localisé dans les lieux habituels de dépôts, l'élément constant étant, par contre, un constituant permanent de toutes les cellules ?

En d'autres termes, doit-on admettre que seule varie, d'un animal à un autre, la valeur des réserves localisées dans leurs dépôts, — tissu sous-cutané, mésentère, — alors que les tissus actifs conservent chez les différents individus des valeurs identiques? Doit-on penser, au contraire, que les variations

globales entraînent à leur suite des variations concomitantes des organes, c'est-à-dire que, chez un animal gras, tous les tissus sont riches en graisses, alors qu'ils en sont pauvres chez un animal maigre?

Pour résoudre cette question, deux catégories de recherches peuvent être poursuivies :

Ou bien faire un très grand nombre de déterminations de teneur en acides gras des divers tissus actifs d'animaux normaux pris au hasard, — comme nous l'avons fait dans le cas de l'animal entier, — et examiner si, pour un même tissu, les valeurs obtenues diffèrent considérablement entre elles ou au contraire se rapprochent beaucoup. Utiliser les mesures faites par divers auteurs antérieurement à l'apparition des méthodes de dosage par saponification directe ne permettrait aucune conclusion par suite des différences dans les erreurs commises suivant les méthodes employées. D'un nombre considérable de déterminations faites à l'aide de la méthode de Kumagawa-Suto, Mayer et Schæffer concluent, malgré des variations individuelles assez étendues, à l'existence d'un *indice lipocytique* caractéristique de chaque tissu. Lorsqu'on examine les valeurs apportées par ces auteurs, on ne peut cependant s'empêcher d'être frappé du fait que, pour un même tissu, il existe des écarts importants entre les divers sujets d'une même espèce : ainsi la teneur en acides gras, rapportée à 100 grammes de tissu sec, varie chez le Chien de 9,5 à 12,0 dans le foie, de 10,8 à 13,2 dans le rein, de 8,23 à 10,5 dans le poumon; chez le Lapin, de 9,30 à 12,36 dans le foie, de 9,18 à 15,12 dans le rein; chez le Pigeon, de 12,8 à 22,2 dans le foie, de 12,3 à 20,0 dans le rein, etc. ; les variations des muscles sont beaucoup plus étendues. Que représentent ces variations ? Sont-elles l'expression d'une individualité chimique? Ne peut-on pas penser qu'elles ne sont, au contraire, que la traduction d'états passagers dépendant de la nutrition des sujets étudiés; en d'autres termes, ces variations ne nous indiquent-elles pas simplement que le sujet est gras, maigre, bien nourri, en digestion, à jeun, etc?... Le problème qui nous préoccupe reste donc posé :

Ou bien rechercher si la teneur en graisse des tissus actifs

subit des modifications importantes parallèlement avec les états nutritifs de l'organisme : s'enrichissent-ils lors de la suralimentation, s'appauvrissent-ils lors de l'inanition ? Il n'est pas douteux tout d'abord que des animaux maigres ou soumis à une inanition prolongée présentent encore des quantités notables de corps gras dans leurs tissus : chez des Chiens très maigres et soumis à des régimes ayant provoqué des amaigrissements considérables, N. SCHULZ (288) trouve des quantités d'extrait éthéré dans le muscle de 1,13, 3,27, 0,5, 0,9 ; dans le foie, de 1,8, 2,31, 5,34 ; dans le poumon, de 1,12 et 3,02 ; dans le rein, de 1,86 et 3,85 par 100 grammes de tissu frais ; après soixante-treize jours de jeûne, PFLÜGER (254) trouve dans le foie d'un Chien 2 grammes et dans le muscle 19,97 par 100 grammes de tissu frais ; chez un Chien ayant perdu 35 p. 100 de son poids par inanition, ROSENFELD (272) trouve dans le foie 10 p. 100 de matières grasses par rapport au tissu sec ; SEITZ (291) constate la présence de 2gr,220 à 3gr,993 par 100 grammes de tissu frais dans le foie de Poule inanitiée et 3gr,360 chez le Canard. Il ressort donc très nettement, de tous ces travaux, que les tissus présentent, même après une inanition prolongée, une teneur en corps gras loin d'être négligeable. Bien plus, si l'on rapproche certaines des valeurs trouvées chez les animaux inanitiés, par ROSENFELD, par exemple, de celles assignées par MAYER et SCHÆFFER, à l'élément normal correspondant, on constate qu'elles sont très voisines : la teneur en graisse de 10 p. 100 pour le tissu hépatique de Chiens inanitiés donnée par ROSENFELD est sensiblement celle du tissu normal pour MAYER et SCHÆFFER.

Par contre, nous pouvons relever dans divers travaux des valeurs très différentes pour un même tissu, suivant qu'il s'agit de sujets gras ou de sujets maigres ; à cet égard, les faits avancés par PFEIFFER (251) sembleraient bien indiquer, — sauf dans le cas du Lapin, — comme le montrent les valeurs résumées dans le tableau XXVII, que chez un sujet gras tous les tissus sont gras, chez un sujet maigre tous les tissus sont maigres.

TABLEAU XXVII

	TENEUR en graisse de l'animal total p. 100 de poids sec.	TENEUR en graisse du foie p. 100 de tissu sec.	TENEUR en graisse du muscle p. 100 de tissu sec.
Chien I	9,4	8,26	9,24
Chien II	22,6	14,93	34,42
Chien III	18,7	22,03	35,24
Lapin I	8,6	32,81	13,21
Lapin II.....	15,7	11,88	15,83
Poule I	5,4	10,82	14,39
Poule II	28,0	37,03	18,88
Poule III.....	27,5	25,64	14,47

Enfin la plupart des auteurs qui ont, par une même méthode, dosé les graisses dans les tissus d'animaux normaux, inanitiés ou engraissés, notent une teneur en graisse plus élevée du foie après l'alimentation : alors que la teneur en graisse du foie des Poules inanitiées oscille autour de 3 p. 100, celle du foie de Poules suralimentées peut atteindre 13 p. 100 ; alors que la teneur en graisse du foie de Canard inanitié est d'environ 3 p. 100, celle du foie de Canard suralimenté varie de 4 à 6 p. 100 (Seitz, *loc. cit.*); le foie d'un Chien qui, après cinq jours d'inanition, contient 10 p. 100 de graisse du poids sec, en renferme 25 à 26 p. 100 si l'animal est nourri de graisse (Rosenfeld, *loc. cit.*); alors qu'après soixante-treize jours de jeûne on trouve une teneur en graisse dans le foie de 9,83 p. 100 du poids sec, cette teneur est de 15,65 et 17,15 p. 100 chez les animaux qui, après trois jours de jeûne, ont été nourris abondamment pendant deux jours (Profitlich **264**). Mais, à côté de ces faits, on s'étonnera de constater que Mœckel (**227**), chez un Chien gras, ne trouve que 13,37 p. 100 de graisses dans le foie, teneur qui n'est pas très sensiblement plus élevée que la normale.

Les écarts étendus observés par Mayer et Schæffer pour le même tissu chez divers individus d'une même espèce, les résultats contradictoires quant à l'influence de l'inanition ou de l'engraissement et surtout l'insécurité des méthodes employées pour cette étude, nous ont décidé à reprendre entièrement la question.

Nous avons donc étudié successivement :

1° La teneur en acides gras des tissus d'animaux normaux. Étant donnés les résultats apportés sur ce point par MAYER et SCHÆFFER, cette partie de notre travail est très restreinte. Elle n'a d'autre but que de nous fournir des éléments de comparaison personnels pour les espèces sur lesquelles nos recherches ont porté ;

2° L'influence de l'inanition sur la teneur en acides gras des tissus ;

3° L'influence de l'alimentation et de la suralimentation sur cette même teneur.

Pour les raisons précédemment exposées, — existence d'un rapport constant d'après MAYER et SCHÆFFER entre les acides gras et la cholestérine, — à toutes nos déterminations d'acides gras ont été associées des déterminations de cholestérine. D'autre part, nos précédentes recherches nous ont montré que peut-être il fallait soupçonner chez l'animal inanitié une augmentation de la teneur globale en cholestérine, et ELLIS et GARDNER (88, 89) ont appelé l'attention sur la plus grande richesse en cholestérine de certains tissus d'animaux inanitiés. Intéressante dans ses rapports avec la teneur des tissus en acides gras, la détermination des valeurs de la cholestérine l'était donc aussi en rapport avec les états de nutrition.

Technique.

1° **Espèces animales étudiées.** — Il eût été évidemment du plus haut intérêt de poursuivre nos recherches sur les mêmes espèces animales sur lesquelles nous avions fait porter les études relatées dans la première section. Les conditions de travail imposées par les méthodes de dosage rendent cette manière de faire à peu près impossible. Il est en effet à peu près impraticable de procéder à la détermination de la teneur en acides gras d'un animal total en prenant le Chien, et c'est pourquoi nous nous sommes adressés, dans ce but, à des animaux de petite taille. Mais, par contre, lorsqu'on veut étudier les tissus, comme il faut employer une dizaine de grammes de chacun d'eux, on est par là même obligé de s'adresser à des animaux de taille plus élevée ; sinon il faudrait faire des prélèvements sur plusieurs individus, et nous n'aurions plus alors ce que nous cherchons, les variations individuelles en fonction des états de

nutrition. Nous nous sommes donc adressés à quatre espèces animales de taille suffisante pour nous permettre des prélèvements individuels : le Lapin, le Chien, le Pigeon et l'Oie.

2° **Prélèvement des tissus.** — Tous les animaux sont tués par saignée, grâce à l'ouverture des deux carotides ; les tissus sont prélevés immédiatement. Toutefois, dans le cas d'inanition prolongée jusqu'à la mort, malgré une surveillance attentive, il n'a pas toujours été possible de recueillir les tissus au moment même de la mort, mais seulement dans un espace de temps qui n'a jamais dépassé une demi-heure. Il a donc pu y avoir perte d'eau. Pour éviter toute erreur de ce fait, toutes nos valeurs ont été rapportées non au poids frais, mais au poids sec du tissu.

Pour déterminer ce poids sec, en même temps que le morceau de tissu nécessaire au dosage, était prélevé au même point de l'organe un morceau plus petit, pesé immédiatement, puis après dessiccation jusqu'à poids constant.

3° **Dosage.** — La technique est celle précédemment décrite ; nous n'avons rien à ajouter ici.

4° **Présentation des résultats.** — On trouvera toujours dans nos tableaux quatre indications : les valeurs individuelles, une moyenne (le peu de variabilité des valeurs trouvées chez les animaux normaux justifie l'existence de cette moyenne), un écart moyen et un écart moyen p. 100. Nous désignons sous ce dernier terme l'écart moyen lorsque la moyenne est égale à 100 ; il nous a paru qu'il y avait là un procédé de présentation des résultats permettant de saisir rapidement soit l'amplitude comparée des oscillations des divers tissus autour de leur valeur moyenne, soit les variations d'amplitude de ces mêmes oscillations pour un même tissu dans des conditions physiologiques différentes.

CHAPITRE PREMIER

LES ACIDES GRAS ET LA CHOLESTÉRINE DANS LES TISSUS DES ANIMAUX NORMAUX.

Nos recherches ont porté sur des Lapins, des Chiens et des Pigeons tous adultes, mais pris sans aucun choix, de manière à pouvoir escompter des écarts normaux entre les individus. Toutefois, ont été écartées pour les Mammifères les femelles pleines, pour les Oiseaux celles en période de ponte.

§ A. — Lapins.

Les Lapins sont pris en pleine digestion. Les résultats des dosages sont consignés dans le tableau XXVIII.

TABLEAU XXVIII

Teneur en acides gras et en cholestérine des différents tissus chez le Lapin normal.

NATURE des tissus.	I.	II.	III.	IV.	V.	MOYENNE.	ÉCART moyen.	ÉCART p. 100.
a. *Teneur en acides gras.*								
Foie.....	12,30	10,60	9,50	12,40	10,10	*10,98*	1,09	9,8
Rein	13,40	15,10	9,18	14,04	12,50	*12,75*	1,61	12,6
Poumon	»	»	9,00	11,60	12,00	*10,80*	1,26	11,6
Muscle.....	4,31	3,55	2,91	2,98	2,44	*3,25*	0,55	17,9
b. *Teneur en cholestérine.*								
Foie.....	1,01	0,95	0,85	0,67	0,90	*0,87*	0,09	10,5
Rein	1,87	1,88	1,82	1,25	1,34	*1,63*	0,27	16,5
Poumon	»	»	2,15	1,85	2,06	*2,02*	0,11	5,4
Muscle.....	0,28	0,25	0,33	0,23	0,26	*0,26*	0,026	10,0

§ B. — Chiens.

Les Chiens, amenés en général la veille de la Fourrière, sont à jeun depuis douze à dix-huit heures. Les résultats sont consignés dans le tableau XXIX.

TABLEAU XXIX

Teneur en acides gras et en cholestérine des tissus chez le Chien normal.

NATURE des tissus.	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	MOYENNE.	ÉCART moyen.	ÉCART p. 100.
					a. *Teneur en acides gras.*					
Foie	10,00	10,56	9,50	10,70	10,20	12,0	11,1	*10,50*	0,60	5,5
Rein.....	11,30	12,80	12,10	10,80	11,00	12,6	13,2	*11,98*	0,73	6,0
Poumon..	11,10	11,10	10,50	9,74	8,23	»	»	*10,10*	0,90	9,0
Pancréas .	13,73	12,04	11,00	9,90	»	12,9	»	*11,91*	0,97	8,1
Masse lombaire....	12,40	15,79	6,33	»	»	»	»	*11,38*	3,77	29,5
Muscle couturier.	»	14,88	14,89	6,90	19,00	16,00	9,2	*13,80*	3,50	25,3
					b. *Teneur en cholestérine.*					
Foie	0,70	0,54	0,70	0,90	0,81	0,70	0,62	*0,71*	0,08	11,5
Rein.....	1,18	1,20	1,02	1,30	1,24	1,60	1,14	*1,24*	0,12	9,6
Poumon..	2,00	2,10	2,00	2,10	1,77	»	»	*2,00*	0,10	5,0
Pancréas .	0,77	0,66	0,70	0,70	»	0,84	»	*0,73*	0,05	7,6
Masse lombaire....	0,36	0,21	0,17	»	»	»	»	*0,28*	0,08	28,0
Muscle couturier.	»	0,42	0,41	0,26	0,31	0,31	0,25	*0,31*	0,06	19,3

§ C. — Pigeons.

Il s'agit de Pigeons adultes, maintenus au jeûne depuis douze heures. Les résultats sont réunis dans le tableau XXX.

TABLEAU XXX

Teneur en acides gras et en cholestérine du foie et du muscle chez le Pigeon normal.

NUMÉRO des animaux.	ACIDES GRAS.		CHOLESTÉRINE.	
	Foie.	Muscle.	Foie.	Muscle.
Pigeon I	13,67	13,78	1,63	0,42
Pigeon II	16,44	9,24	1,26	0,26
Pigeon III	12,69	12,84	1,51	0,26
Pigeon IV	11,99	14,14	1,31	0,26
Moyenne	*13,6*	*12,5*	*1,42*	*0,30*
Écart moyen.....	1,3	1,6	0,14	0,06
Écart moyen p. 100.	9,5	12,8	9,80	5,00

L'examen des résultats contenus dans les tableaux XXVIII, XXIX, XXX, indique une constance remarquable des teneurs en acides gras et en cholestérine des tissus, le muscle excepté, quelle que soit l'espèce considérée.

Sans doute, dans l'ensemble, il reste des écarts individuels assez importants ; mais ces écarts ne sont évidemment pas de l'ordre de ceux qui séparent la grandeur des réserves grasses chez les divers animaux considérés. Bien plus, on peut voir déjà que les organes présentent une fixité relative plus ou moins grande, et cela sans aucun rapport avec l'état de l'animal. Dès maintenant on peut remarquer sur le Chien et le Lapin, à un moindre degré chez le Pigeon, — et nous aurons l'occasion d'insister plusieurs fois sur ce fait, — que le foie présente parmi tous les organes une fixité remarquable de sa teneur en acides gras.

Ce premier groupe de recherches nous amène à penser que les différences individuelles signalées précédemment dans les teneurs en acides gras des animaux normaux pris en totalité ne sont pas à rapporter à des différences dans la teneur en graisse des organes, sauf toutefois en ce qui regarde le muscle.

CHAPITRE II

LES ACIDES GRAS ET LA CHOLESTÉRINE DANS LES TISSUS D'ANIMAUX INANITIÉS.

S'il est exact que les variations de la composition globale des organismes en corps gras n'influent pas sur la teneur en acides gras des tissus, sauf du muscle ; si, comme nous venons de le montrer, quel que soit l'état de nutrition de l'animal, qu'il soit gras ou qu'il soit maigre, la teneur en acides gras de ces tissus reste la même ; si, par conséquent, ce qui varie au cours des états de nutrition, c'est uniquement la grandeur des réserves dans les dépôts, la conclusion très vraisemblable, c'est que l'inanition même très prolongée aura pour résultat de faire disparaître les réserves des dépôts,

mais qu'elle ne modifiera pas la teneur en acides gras des organes, — les muscles exceptés, — laquelle devra, ne dépendant pas de la nutrition, rester sensiblement constante.

Sur l'animal total, nous avons vu la teneur en graisse diminuer au cours de l'inanition ; au moment de la mort, elle est constante chez tous les individus. La partie disparue, l'élément variable représente les réserves. La partie permanente, l'élément constant n'est-il pas constitué sinon uniquement, tout au mois pour une part fort importante, par la quantité que Mayer et Schæffer ont désignée sous les termes d'*indices lipocytiques* des tissus. Dans ce cas, c'est dire que seules subsisteront dans l'inanition les combinaisons d'acides gras qui représentent des éléments cellulaires constants. L'étude des indices lipocytiques des tissus d'animaux inanitiés doit nous permettre d'établir s'il en est bien ainsi. Si, en effet, au cours de l'inanition, seules les réserves grasses sont touchées, les indices des organes doivent être sensiblement égaux à ceux des organes d'animaux normaux.

C'est ce que nous allons rechercher.

§ A. — Lapins.

Cinq Lapins prélevés au hasard parmi un lot d'animaux normaux sont abandonnés sans nourriture et ne reçoivent que de l'eau. L'un d'eux (62) meurt le septième jour, les organes sont aussitôt prélevés et l'on sacrifie ensuite les quatre survivants.

Les résultats consignés dans le tableau XXXI montrent qu'il n'existe aucune différence appréciable en ce qui concerne le foie, le poumon et le rein entre les animaux normaux (tableau XXVIII) et les animaux inanitiés. Sauf en ce qui concerne le muscle, les écarts individuels sont de même ordre; pour le muscle, il y a une tendance très marquée à une plus grande fixité : alors que l'écart p. 100 était de 17,9 chez les sujets normaux (tableau XXVIII), il n'est plus maintenant que de 6,8.

La constance relative des organes est restée la même ; le foie est, ici encore, l'organe le plus fixe ; sa moyenne

TABLEAU XXXI

Teneur en acides gras et en cholestérine des tissus de Lapins inanitiés.

NATURE des tissus.	LAPIN 62.	LAPIN 63.	LAPIN 67.	LAPIN 64.	LAPIN 66.	MOYENNE.	ÉCART moyen.	ÉCART p. 100.
a. *Teneur en acides gras.*								
Foie	9,2	10,37	11,56	11,15	11,20	*10,69*	0,73	6,7
Rein	»	9,61	12,02	10,72	8,25	*10,10*	1,24	12,2
Poumon	11,7	10,45	11,00	12,00	6,86	*10,40*	1,41	13,5
Muscle	»	2,40	2,95	2,90	2,89	*2,78*	0,19	6,8
b. *Teneur en cholestérine.*								
Foie	1,6	1,18	1,24	1,05	1,10	*1,25*	0,150	12,0
Rein		1,39	1,98	1,68	1,60	*1,66*	0,130	8,0
Poumon	1,9	1,95	2,60	2,40	1,36	*2,00*	0,350	17,5
Muscle	»	0,27	0,24	0,29	0,26	*0,24*	0,025	10,4

(10,69 p. 100) n'est pas sensiblement différente de celle observée chez les sujets normaux (10,98 p. 100). La seule variation nette est une augmentation de la cholestérine du foie, confirmation du fait observé par Ellis et Gardner.

§ B. — Chiens.

Deux catégories d'expériences ont été réalisées sur les Chiens : ou bien on a sacrifié des animaux en cours d'inanition après un jeûne plus ou moins long; ou bien on a prolongé l'inanition jusqu'à la mort.

1° **Animaux sacrifiés au cours de l'inanition.** — Tous les animaux expérimentés reçoivent de l'eau à volonté.

Les résultats consignés dans le tableau XXXII sont identiques à ceux obtenus chez le Lapin. La concordance des moyennes de la teneur en cholestérine est remarquable (comparer avec les chiffres des sujets normaux, tableau XXIX). En ce qui concerne les acides gras, les écarts sont extrêmement faibles. Le foie est toujours fixe, la moyenne (11,03 p. 100) n'est pas sensiblement différente de celle des animaux normaux (10,5 p. 100). Enfin, comme chez les Lapins, les valeurs musculaires tendent à se rapprocher, à s'égaliser ; alors qu'on

les trouvait tantôt de 19 p. 100, tantôt de 9 p. 100 chez les animaux normaux, nous les voyons atteindre 11,76 p. 100 après quatre jours de jeûne, 8,62 après sept jours, 8,79 après vingt-six jours.

TABLEAU XXXII

Teneur en acides gras et en cholestérine des tissus de Chiens sacrifiés au cours de l'inanition.

NATURE des tissus.	CHIEN I. 4 jours de jeûne.	CHIEN II. 3 jours de jeûne.	CHIEN III. 7 jours de jeûne.	CHIEN IV. 3 jours de jeûne.	CHIEN V. 26 jours de jeûne.	MOYENNE.	ÉCART moyen.	ÉCART p. 100.
				a. *Teneur en acides gras.*				
Foie	11,20	9,52	»	10,56	12,85	*11,30*	0,99	8,9
Rein	13,30	11,24	9,38	15,65	17,59	*13,40*	2,50	18,6
Poumon	8,39	10,40	10,26	10,21	12,50	*10,30*	0,90	8,7
Pancréas	15,70	10,90	15,56	13,75	9,06	*13,00*	2,40	18,4
Rate	10,50	7,47	7,41	12,53	5,40	*8,66*	2,28	26,3
Cœur	»	»	8,83	10,79	8,70	*9,44*	0,87	9,2
Muscle cou - turier	11,76	»	8,62	22,57	»	*14,30*	5,40	37,0
Masse lom - baire	»	»	»	»	8,79	»	»	»
				b *Teneur en cholestérine.*				
Foie	0,70	»	»	0,74	0,65	*0,69*	0,03	»
Rein	1,24	1,26	1,12	1,45	1,61	*1,24*	0,08	6,4
Poumon	1,91	2,00	2,34	1,59	2,60	*2,08*	0,30	15,0
Pancréas	0,80	0,72	0,64	0,65	1,04	*0,77*	0,60	»
Rate	1,89	1,63	1,72	1,62	1,80	*1,73*	0,15	8,6
Cœur	»	»	0,47	0,31	0,48	*0,42*	0,07	16,6
Muscle cou - turier	0,24	»	0,28	0,23	»	*0,25*	0,02	10,0

2° **Animaux morts d'inanition.** — Les conditions d'expérience sont exactement identiques. Environ vingt-quatre heures avant la mort, l'animal s'affaisse, ses pattes deviennent incapables de le porter, le cœur se ralentit graduellement ; il est alors surveillé constamment. Dans presque tous les cas, nous avons pu opérer les prélèvements des tissus quelques minutes après la cessation des contractions cardiaques. Les résultats sont consignés dans le tableau XXXIII.

TABLEAU XXXIII

Influence de l'inanition prolongée sur la teneur en acides gras et en cholestérine chez le Chien.

NATURE des tissus.	VALEUR moyenne normale.	CHIEN BO. 28 jours de jeûne sans eau. Mort.	CHIEN JE. 28 jours de jeûne. Mort.	CHIEN LU. 35 jours de jeûne. Mort.	CHIENNE POI. 31 jours de jeûne. Mort.	CHIEN ALF. 24 jours de jeûne. Mort.	CHIEN Beau. 25 jours de jeûne. Mort.
a. *Teneur en acides gras.*							
Foie	*10,50*	11,50	5,97	6,28	13,10 (Ext.tot.)	7,01	10,88
Rein	*11,98*	9,66	20,12	11,09	11,57	9,75	10,21
Poumon	*10,10*	9,50	»	»	15,40	8,50	7,24
Masse lombaire	*11,38*	4,80	2,76	2,76	5,96	3,74	4,26
b. *Teneur en cholestérine.*							
Foie	*0,71*	0,99	0,63	0,92	»	0,89	0,62
Rein	*1,24*	1,24	1,58	1,51	1,43	1,15	1,49
Poumon	*2,00*	2,40	»	»	3,10	2,30	1,36
Masse lombaire	*0,28*	0,80	0,52	0,44	0,48	0,53	0,44

En ce qui concerne les acides gras, on peut voir que les tissus tels que le rein et le poumon ne présentent pas de variations significatives par rapport aux valeurs normales. Le foie présente souvent des valeurs nettement plus faibles que les valeurs normales ; mais c'est surtout dans le muscle qu'on constate une diminution considérable de la teneur en acides gras. Alors que, chez les animaux normaux, cette teneur est en moyenne de 11,38 p. 100 et qu'on la voit fréquemment atteindre 20 p. 100, elle ne dépasse pas ici 5 p. 100. Il y a donc, lorsque l'inanition est prolongée jusqu'à ce qu'elle ait provoqué la mort de l'animal, une chute des acides gras, faible et inconstante dans le foie, considérable et régulière dans le muscle.

En ce qui concerne la cholestérine, nous voyons que, conformément à ce que nous avons précédemment observé chez le Lapin, sa teneur augmente notablement dans tous les organes. Cette augmentation est particulièrement importante dans le muscle; dans la plupart des cas, le taux de la cholestérine atteint au moins le double, parfois le triple (0,80 p. 100 au lieu de 0,24) de la valeur normale.

§ C. — Pigeons.

Les déterminations sont faites sur des animaux adultes ayant reçu de l'eau à volonté, morts après un jeûne de durée variable. Elles sont consignées dans le tableau XXXIV.

TABLEAU XXXIV

Influence de l'inanition sur la teneur en graisses et en cholestérine des tissus de Pigeon.

NUMÉROS des animaux	ACIDES GRAS par 100 gr. de tissu sec.				CHOLESTÉRINE par 100 gr. de tissu sec.			
	Muscle.	Foie.	Poumon.	Rein.	Muscle.	Foie.	Poumon.	Rein.
I	4,320	12,10	4,8	6,80	0,78	1,60	1,4	1,20
II	4,680	9,20	6,4	10,41	0,52	2,80	2,1	0,59
III	5,600	13,02	»	6,75	0,85	0,58	»	0,85
IV	4,400	9,00	5,5	7,20	0,60	1,80	1,9	1,20
V	»	9,80	»	9,50	»	3,20	»	1,50
Moyenne	*4,750*	*12,62*	*5,5*	*8,13*	*0,68*	*2,09*	*1,8*	*1,06*
Écart moyen	0,425	2,15	0,5	1,45	0,12	0,72	0,2	0,28
Écart moyen %	8,0	17,00	9,0	17,00	17,00	34,0	11,0	26,00

On pourra facilement constater l'identité des résultats obtenus dans le cas du Pigeon avec ceux observés sur des animaux d'espèce différente. Au moment de la mort, les tissus autres que le foie et le muscle ont conservé leur teneur normale en acides gras. Le foie présente une baisse très légère; la moyenne est en effet de 12.62 p. 100 au lieu de 13,6 p. 100 chez l'animal normal. Le muscle présente une baisse considérable ; alors que chez le sujet normal nous avons constaté une moyenne de 12.5, alors que A. Mayer et G. Schæffer (**216**) trouvent 16,9, et cela avec des oscillations très importantes, nous voyons que l'animal inanitié présente une teneur en acides gras du muscle sensiblement constante de 4,75 p. 100.

En ce qui concerne la cholestérine, nous retrouvons là encore l'augmentation signalée chez le Chien et le Lapin, et ici également cette augmentation est particulièrement importante dans le muscle.

Les constatations qui se dégagent de cette série de mesures faites sur des animaux inanitiés sont donc extrêmement

nettes : le poumon et le rein ne voient en rien modifier leur teneur en acides gras par l'inanition ; pendant le même temps, la teneur du foie baisse légèrement ; la teneur du muscle baisse considérablement. Seul de tous les organes, le muscle présente une diminution constante et considérable de la teneur en acides gras.

CHAPITRE III

LES ACIDES GRAS ET LA CHOLESTÉRINE CHEZ LES ANIMAUX EN DIGESTION OU SURALIMENTÉS.

Si la conclusion à laquelle nous amènent les deux chapitres précédents est exacte, si les tissus autres que le muscle ont une teneur constante en acides gras quel que soit l'état de nutrition, si l'inanition même prolongée jusqu'à la mort ne fait pas baisser cette teneur, inversement nous devons trouver qu'au cours de la digestion, au cours même d'une suralimentation intensive, il ne doit pas se faire une accumulation de corps gras dans ces mêmes tissus. D'autre part, si le muscle présente, chez divers sujets normaux d'une même espèce, des variations étendues de sa teneur en acides gras qui paraissent être sous la dépendance des états de nutrition, si cette teneur s'abaisse considérablement au cours de l'inanition, nous devons observer comme conséquence d'une alimentation surabondante une accumulation des corps gras dans le tissu musculaire.

C'est pour contrôler ces déductions, qui nous paraissaient se dégager logiquement des résultats antérieurement acquis, que nous avons étudié tout d'abord l'influence exercée par l'ingestion d'un repas sur les indices lipocytiques des tissus, nous avons recherché ensuite l'action que peuvent exercer, sur ces indices, la suralimentation prolongée, et dans certains cas, le gavage.

§ A. — Indices lipocytiques des tissus d'animaux en digestion.

Nous avons étudié soit l'ingestion de viande et d'hydrates de carbone, soit celle de corps gras variés. On comprendra facilement que, ce second cas étant de beaucoup le plus intéressant, nous ayons multiplié les expériences, n'en ayant fait qu'une seule pour le premier cas, lequel nous servait en réalité de témoin.

1° **Ingestion de viande et d'hydrates de carbone.** — Une Chienne de 7 kilogrammes ingère 360 grammes de viande de Cheval crue, 125 grammes de sucre et une assez grande quantité de soupe composée de pain, de sel et de bouillon de viande de Cheval. Sacrifiée par saignée six heures et demie après son repas, l'analyse des tissus donne les résultats consignés dans le tableau XXXV.

TABLEAU XXXV

Teneur en acides gras et en cholestérine des tissus d'un Chien après un repas de viande et d'hydrates de carbone.

NATURE DES TISSUS.	FOIE.	POUMON.	REIN.	PANCRÉAS.
Teneur en acides gras	10,37	12,5	14,4	18,8
Teneur en cholestérine ...	0,83	2,7	1,4	0.8

Un simple examen montrera que ces chiffres sont parfaitement normaux; les écarts, par rapport à la moyenne normale, ne sont pas plus élevés que chez les différents sujets normaux. La teneur en acides gras du foie (10,37 p. 100) est presque identique à la moyenne normale (10,5 p. 100).

2° **Ingestion de graisse.** — Notre recherche a porté sur des graisses variées, de digestibilité et de rapidité d'absorption différentes (graisses de Cheval et de Mouton, huile d'olive, huile de foie de Morue). Dans le cas des graisses de Cheval et de Mouton, on a donné à volonté à un animal, soumis à un jeûne préalable de trente-quatre à quarante-huit heures, du tissu gras (tissu sous-cutané) ; les huiles ont été administrées à la sonde à raison de 15 grammes par kilogramme d'animal;

ce n'est pas là une quantité anormale par rapport à la quantité de graisses que l'animal ingère volontairement.

Des recherches, dont on trouvera l'exposé dans la seconde partie de ce travail, nous ayant montré que la teneur en acides gras du sang est la plus élevée environ six heures après l'ingestion, c'est à ce moment que nous avons sacrifié nos animaux. Parmi les résultats groupés dans le tableau XXXVI, on trouvera, cette fois, la teneur en acides gras des sérums, afin qu'on puisse se rendre compte de la valeur de l'absorption.

TABLEAU XXXVI

Teneur en acides gras et en cholestérine des tissus de Chiens en digestion de repas gras.

NATURE des tissus.	500 GR. graisse de Cheval.	500 GR. graisse de Cheval.	365 GR. graisse de Mouton.	225 GR. huile d'olive.	225 GR. huile de foie de Morue.	MOYENNE.	ÉCART moyen.	ÉCART p. 100.
a. *Teneur en acides gras.*								
Foie	»	9,15	10,70	11,80	12,80	*11,1*	1,18	10,6
Rein	11,7	11,80	12,78	10,35	11,64	*11,6*	0,53	4,5
Poumon	9,3	8,40	10,70	10,90	»	*9,8*	0,78	7,9
Pancréas	16,0	14,87	17,27	10,40	14,02	*14,5*	1,84	12,6
Rate	17,8	11,36	»	»	13,30	*14,8*	2,08	14,7
Muscle couturier	12,5	12,07	17,10	9,69	13,48	*13,0*	2,06	15,8
Sérum	»	13,32	4,72	9,15	5,81	»	»	»
b. *Teneur en cholestérine.*								
Foie	»	0,65	0,65	0,68	0,75	*0,68*	0,030	4,4
Rein	1,30	1,40	1,30	1,17	1,06	*1,24*	0,100	8,0
Poumon	1,88	1,80	2,40	2,20	»	*2,07*	0,180	8,6
Pancréas	0,72	0,83	1,03	0,59	0,98	*0,83*	0,140	16,8
Rate	1,34	1,64	1,60	0,98	1,40	*1,39*	0,180	12,9
Muscle couturier	0,22	0,23	0,30	0,21	0,32	*0,25*	0,034	13,6
Sérum	»	3,28	1,08	1,94	1,07	»	»	»

L'examen des organes autres que le foie nous montre qu'il n'existe en aucun cas d'écarts individuels plus considérables que ceux observés chez les animaux normaux. Le foie lui même donne une moyenne de 11,1 p. 100, alors que la moyenne

normale est de 10,5 p. 100 ; les écarts individuels sont à peine plus élevés que chez les animaux normaux. Si, en effet, on trouve chez le Chien (tableau XXXVI) ayant ingéré de l'huile de foie de Morue une valeur de 13,8 p. 100, on trouve une valeur de 12,0 p. 100 chez le Chien normal IV (tableau XXIX).

Ainsi, alors que la teneur en acides gras du sérum s'est élevée considérablement, qu'elle a dans un cas (Chien IX) presque doublé, dans un autre (Chien VII) presque triplé sa valeur normale, et que des variations de même sens se sont produites dans la cholestérine, les indices lipocytiques des organes n'ont pas changé.

En ce qui concerne spécialement le foie, la constance de nos résultats en opposition avec le rôle de fixation des graisses, qu'un certain nombre de chercheurs attribuent à cet organe, nous a incités à rechercher si cette fixation ne pourrait pas être mise en évidence après des durées de digestion plus longues. En d'autres termes, le retour à la normale de la teneur en acides gras du sérum ne se ferait-il précisément que par suite de l'intervention hépatique, le foie fixant une quantité notable des corps gras déversés par l'intestin dans le torrent circulatoire. Dans ce cas, ce n'est pas six heures après l'ingestion, au moment où la teneur en acides gras du sérum atteint son maximum, qu'il faudrait s'attendre à trouver une surcharge graisseuse hépatique, c'est, au contraire, au cours de la décroissance de la teneur en acides gras du sérum et même après son retour au taux normal.

Pour examiner la valeur de cette hypothèse, on administre à des Chiens, par la sonde, 15 grammes d'huile d'olive par kilogramme d'animal (mêmes conditions expérimentales que précédemment) ; on sacrifie les animaux par saignée, de trois heures à dix-huit heures après l'ingestion, et l'on prélève aussitôt les tissus. Les résultats des expériences réunis dans le tableau XXXVII montrent une augmentation des acides gras totaux du foie (le rein restant constant) ; dans la plupart des cas, en effet, leur taux est supérieur à la moyenne normale, mais cependant de très peu. Au surplus, dix-huit heures après l'ingestion, nous retrouvons un chiffre normal. C'est là un fait que de nombreuses expériences nous permettent d'affir-

mer : vingt-quatre heures après l'ingestion d'un repas riche en graisses, sans toutefois qu'il s'agisse de quantités anormales, le foie a retrouvé sa teneur normale en acides gras.

TABLEAU XXXVII

Teneur en acides gras du foie de Chiens au cours de l'absorption de graisses.

TEMPS ÉCOULÉ ENTRE L'INGESTION ET LE PRÉLÈVEMENT DES TISSUS.	3 h.	5 h. 40.	8 h.	10 h.	12 h.	15 h.	18 h.
Foie	9,12	11,54	11,63	13,80	10,50	12,90	9,93
Rein		10,35	»	»	13,20	11,64	10,44
Sérum	8,44	9,15	5,31	5,13	6,22	6,540	4,60

D'ailleurs, l'examen des chiffres du tableau XXXVII supérieurs à la normale montre qu'ils ne représentent qu'une fixation très faible. Afin de nous rendre compte de la valeur de cette fixation dix heures après l'ingestion, calculons-la en admettant qu'à jeun le foie de l'animal avait sa teneur normale en acides gras de 10,5 p. 100. On trouvera ci-dessous les éléments et les résultats de ce calcul :

Poids de l'animal	16 kilogrammes
Quantité de graisse ingérée	280 grammes.
Poids total du foie	290 —
Poids sec	96 —
Quantité normale d'acides gras calculée d'après la moyenne normale de 10,5 p. 100 du poids sec	$10^{gr},09$
Quantité présente déterminée d'après la teneur trouvée de 13,8 p. 100 du poids sec	$13^{gr},26$
Quantité d'acides gras fixé	$3^{gr},17$

Ainsi, le foie a fixé dans ce cas 3 grammes d'acides gras.

Nous pouvons donc conclure que les indices lipocytiques des organes autres que le foie ne varient pas au cours de l'absorption, même lorsqu'il s'agit de l'absorption de quantités notables de substances grasses. Le foie lui-même ne présente que des variations extrêmement faibles et transitoires.

§ B. — Indices lipocytiques des tissus d'animaux suralimentés.

Il est couramment accepté, comme nous l'avons indiqué dans l'introduction de ce chapitre, qu'une alimentation riche

en graisses ou en hydrates de carbone peut modifier la teneur en graisses de certains organes, et tout particulièrement du foie. Cependant, les travaux antérieurs aux nôtres ne justifient pas unanimement cette manière de voir ; il nous suffira de rappeler, pour justifier de nouvelles recherches, que, faisant l'analyse des organes d'un Chien exceptionnellement gras, Mœckel (*loc. cit.*) trouve un chiffre de 13,36 p. 100 de graisse dans le foie, très peu plus élevé que le chiffre normal.

D'autre part, un des faits qu'on a toujours considéré jusqu'alors comme établissant le plus nettement le rôle particulier, essentiel, du foie comme organe de réserve des corps gras, c'est la formation chez les Oiseaux, particulièrement chez l'Oie, du « foie gras ». Mais, là encore, l'avis des chercheurs est loin d'être unanime. En effet, Lebedeff (**184**), Forster (**103**), essayant de produire le foie gras chez l'Oie, par simple suralimentation, n'ont pu y réussir. Lebedeff en arrive à supposer que les éleveurs ajoutent à l'alimentation des animaux de petites quantités de substances toxiques, — arsenic ou antimoine, — qu'on sait provoquer l'augmentation des graisses du foie. Sur ce point également, de nouvelles recherches étaient indispensables.

Nous avons donc recherché l'influence de la suralimentation sur le Chien et le Pigeon et fait porter également notre étude sur la question de la production du « foie gras » par gavage chez l'Oie.

1° **Chiens.** — On sait que l'engraissement peut être obtenu par deux procédés différents : soit en donnant à l'animal une alimentation mixte riche en protéiques et surtout en hydrates de carbone, soit en lui donnant une alimentation riche en graisses. Nos expériences ont utilisé ces deux procédés, mais en prenant toutefois la précaution de ne pas dépasser, dans l'alimentation donnée, les capacités normales de digestion et d'absorption des animaux, afin que, jusqu'à la fin de l'expérience, ils se maintiennent en parfait état de santé et qu'on puisse, sans conteste, les considérer comme des sujets normaux. Au surplus, les aliments ont toujours été volontairement ingérés.

a. Suralimentation protéique et hydrocarbonée. — Un

Chien de 6 kilogrammes ingère quotidiennement la ration suivante : viande de Cheval crue, 300 grammes ; riz bouilli dans du bouillon de viande de Cheval, 50 grammes ; sucre, 140 grammes. On le sacrifie après vingt-six jours de ce régime et trente-six heures après son dernier repas. En prélevant les organes, on constate que tous les tissus de réserve (tissu sous-cutané, mésentère) sont bourrés de graisse. Sous la peau du dos, la couche graisseuse atteint au moins 3 centimètres. L'analyse des organes nous donne les résultats réunis dans le tableau XXXVIII.

TABLEAU XXXVIII

Suralimentation protéique et hydrocarbonée.

NATURE des tissus.	FOIE.	REIN.	POUMON.	RATE.	CŒUR.	COUTURIER.	MASSE LOMBAIRE.
Teneur en acides gras...	11,07	10,77	10,0	9,7 (extr. total)	9,76	28,1 (extr. total)	22,7
Teneur en cholestérine..	0,53	1,23	1,67		0,44	»	»

Comme on le voit, les indices lipocytiques du cœur, de la rate, du poumon, du rein, sont absolument normaux. Le foie lui-même présente un chiffre normal. Mais, par contre, les muscles présentent des valeurs d'acides gras beaucoup plus élevées que les valeurs normales.

b. Suralimentation grasse. — Nos expériences ont porté sur trois animaux pesant de 12 à 13 kilogrammes. Les Chiens I et II ingèrent chaque jour une soupe composée de pain, de viande de Cheval (200 grammes environ) et de 250 grammes de graisses variées (Veau, Porc, Cheval). Le Chien III ingère, en dehors de sa soupe, douze jaunes d'œufs par jour pendant vingt et un jours.

Les résultats consignés dans le tableau XXXIX montrent que le poumon, le pancréas, la rate, le cœur ont conservé leurs indices lipocytiques normaux. Le foie présente une augmentation légère de sa teneur en acides gras ; mais que

TABLEAU XXXIX

Suralimentation grasse.

TISSUS.	CHIEN I.	CHIEN II.	CHIEN III.
	Acides gras.		
Foie	13,10	11,60	14,10
Rein	11,05	12,40	10,03
Poumon	10,00	11,04	12,12
Pancréas	17,10	16,90	»
Rate	8,00	7,10	»
Cœur	8,92	14,50	10,29
Muscle	25,10	14,90	13,06
	Cholestérine.		
Foie	0,65	0,53	0,83
Rein	1,15	1,24	1,07
Poumon	1,50	2,16	1,88
Pancréas	0,60	0,60	»
Rate	1,60	1,34	»
Cœur	0,28	0,41	0,39
Muscle	0,25	0,27	0,24

représente-t-elle en valeur absolue? Appliquons au foie du Chien III, qui présente la valeur la plus élevée, le calcul fait précédemment pour déterminer l'intensité de la fixation des graisses au cours de la digestion.

	Grammes.
Poids du foie frais	380,00
Poids sec	114,00
Quantité calculée de graisse, d'après la valeur normale (10,5 p. 100)	11,97
Quantité présente (14, 1 p. 100)	16,07
Quantité d'acides gras fixés	4,10

Ainsi, après un régime gras très abondant, alors qu'il existe sous la peau une couche de graisse de plusieurs centimètres, que l'abdomen est bourré de graisse, le foie, dont le poids par rapport au poids de l'animal est normal, n'a fixé que $4^{gr},10$.

En ce qui concerne le muscle, nous voyons qu'il peut présenter une teneur en acides gras sensiblement supérieure à la valeur moyenne. Cette teneur peut même (Chien I) atteindre deux fois et demie la valeur moyenne.

2° **Pigeons.** — Nous nous sommes adressés à deux séries de sujets : des adultes ayant déjà reproduit et des jeunes de quatre semaines. Tous ont été soumis au gavage à la bouillie de maïs. L'examen des résultats consignés dans le

TABLEAU XL

Influence du gavage sur la teneur en acides gras et en cholestérine des tissus du Pigeon.

NUMÉROS des animaux.	ACIDES GRAS par 100 gr. de tissu sec.				CHOLESTÉRINE TOTALE par 100 gr. de tissu sec.			
	Muscle.	Foie.	Poumon.	Rein.	Muscle.	Foie.	Poumon.	Rein.
Animaux adultes gavés.								
I (7 jours de	7,43	12,06	9,40	8,47	0,270	0,74	3,00	1,73
II gavage)...	11,71	11,02	7,00	10,76	0,290	1,28	2,00	1,34
III (15 jours de	10,88	9,40	4,53	9,85	0,220	1,20	1,30	1,15
IV (gavage)...	9,38	12,01	6,40	8,64	0,320	1,49	1,90	1,56
V (28 jours de	12,15	13,90	7,00	8,34	0,250	1,1	1,90	1,28
VI gavage)...	13,44	15,99	»	9,02	0,260	1,31	1,60	1,25
Moyenne.....	*10,89*	*12,39*	*6,89*	*9,10*	*0,260*	*1,18*	*1,90*	*1,38*
Écart moyen...	1,64	1,66	1,10	0,72	0,025	0,18	0,35	0,17
Écart moyen p. 100.....	15,00	13,00	16,00	7,90	0,900	15,00	18,00	12,00
Animaux pris à quatre semaines et gavés pendant six semaines.								
I Dans tous	15,33	13,89	»	»	0,270	0,71	»	»
II les cas,	13,45	20,34	»	»	0,350	0,96	»	»
III abondante	11,70	10,70	»	»	0,300	1,10	»	»
IV couche de	14,48	12,70	»	»	0,320	1,20	»	»
V graisse sous	19,58	21,10	»	»	0,420	1,20	»	»
VI la peau.	21,06	24,46	»	»	0,340	0,74	»	»
Moyenne.....	*15,69*	*17,20*	»	»	*0,330*	*0,98*	»	»
Écart moyen...	2,80	4,76	»	»	0,036	0,18	»	»
Écart moyen p. 100.....	18,00	27,00	»	»	10,000	19,00	»	»

tableau XL apporte des renseignements extrêmement intéressants. Chez les animaux adultes, le gavage est sans effet ; la teneur en acides gras des différents tissus étudiés ne les différencie pas, quelle que soit la durée du gavage, des tissus normaux.

Il n'en va plus du tout de même si l'on considère les sujets

très jeunes : ici nous constatons une augmentation considérable des acides gras du muscle, qui ne fait jamais défaut, et une augmentation fréquente, importante (II, V et VI) des acides gras du foie. Ainsi, chez le Pigeon jeune, on peut arriver à obtenir une accumulation de graisse dans le foie; encore ne l'avons-nous observée que trois fois sur six. Le phénomène n'est donc pas obligatoire. Mais il n'en reste pas moins que l'âge du sujet est une condition importante pour la possibilité de la surcharge du foie en matières grasses.

3° **Oies.** — Étant donnée l'opposition curieuse entre les résultats des éleveurs qui livrent à la consommation des foies dont on sait la teneur extrêmement élevée en corps gras (de 60 à 80 p. 100 du poids sec) et ceux des expérimentateurs, qui, comme Lebedeff et Forster, n'ont pu obtenir de foies gras par simple suralimentation et supposent que la surcharge graisseuse hépatique est due à l'emploi de substances toxiques telles que l'arsenic ou l'antimoine, la question qui se posait tout d'abord était d'établir si, oui ou non, la suralimentation suffisait à elle seule pour provoquer l'apparition de quantités anormales de graisse dans le foie. Cette question élucidée, il restait ensuite à préciser les conditions du phénomène.

Pour ce faire, après avoir déterminé la teneur en acides gras des tissus de sujets normaux non gavés — Oies I et II — de provenances diverses et achetées à Paris, nous avons suivi, sur un lot de quatre animaux la marche d'un engraissement systématique.

Des animaux de même couvée, âgés de six mois et dont l'examen des glandes génitales (1) a montré qu'ils n'avaient pas atteint la maturité sexuelle, reçoivent une alimentation identique. Nous nous sommes adressés à des animaux jeunes, parce qu'il est bien connu des éleveurs que la production du foie gras n'a de chances d'être réalisée que chez eux et non chez les adultes. C'est là un fait que corroborent nos précédents résultats sur le gavage du Pigeon.

Des quatre animaux expérimentés (Oies III, IV, V et VI), l'un est sacrifié avant toute suralimentation, les autres respecti-

(1) Cet examen a été fait par M. Jolly, directeur du Laboratoire d'histologie de l'École des Hautes-Études (Collège de France).

vement après neuf, vingt-six et quarante-sept jours de gavage. Les animaux pèsent tous de 7 à 8 kilogrammes ; ils sont tués par saignée après trois jours de jeûne préalable. Les résultats sont consignés dans le tableau XLI.

TABLEAU XLI

Influence du gavage sur la teneur en graisses et en cholestérine des tissus de l'Oie jeune.

NUMÉROS DES ANIMAUX et OBSERVATIONS.	ACIDES GRAS TOTAUX par 100 gr. de tissu sec.			CHOLESTÉRINE TOTALE par 100 gr. de tissu sec.		
	Muscle.	Foie.	Poumon.	Muscle.	Foie.	Poumon.
I. Oie d'été, très peu de graisse sous la peau, pas trace de graisse dans l'abdomen (15 octobre).	7,84	14,07	8,05	0,36	0,83	2,55
II. Oie non gavée, couche abondante de graisse sous la peau, 300 gr. de graisse dans l'abdomen.	11,10	10,86	10,80	0,29	0,64	2,10
Les quatre suivantes appartiennent à la même couvée ; elles sont soumises au même régime :						
III. Non gavée, déjà très grasse, 800 grammes dans l'abdomen	10,95	9,89	16,6	0,16	0,61	3,3
IV. Huit jours de gavage	22,75	14,10	13,9	0,25	1,00	2,0
V. Quinze jours de gavage...	16,40	30,00	18,7	0,21	1,10	1,9
VI. Vingt-huit jours de gavage.	23,89	77,94	22,8	0,41	1,46	2,7

En ce qui concerne la formation du foie gras, l'examen de nos chiffres montre que sa possibilité ne peut être mise en doute : la dernière Oie sacrifiée (Oie VI), après quarante-sept jours de gavage, contient 77gr,94 d'acides gras par 100 grammes de tissu hépatique sec ; or la valeur normale oscille autour de 10 p. 100. Le gavage est donc, à lui seul, efficace, et les résultats négatifs de Lebedeff et de Forster doivent, sans doute, être rapportés au fait qu'ils ont opéré sur des animaux adultes.

Il convient cependant de remarquer que, si cette obtention de foie gras est parfaitement possible, elle n'est pas absolument obligatoire ; les éleveurs savent en effet que, sur un troupeau d'une vingtaine d'Oies de même âge

et soumises à la même suralimentation, il y a fréquemment deux ou trois animaux chez lesquels le foie n'est « pas réussi », la surcharge graisseuse de l'organisme étant cependant considérable. Ainsi, il y a possibilité indéniable d'obtenir chez l'Oie une surcharge graisseuse hépatique par simple gavage, à condition d'opérer chez le sujet jeune; cette surcharge n'est cependant pas une règle absolue.

Voyons maintenant ce qui se passe au cours de l'engraissement. Le fait qui se dégage de l'examen de nos chiffres, c'est que l'engraissement n'est nullement limité au foie. Tout d'abord, il convient de noter qu'on observe toujours la présence d'une quantité extraordinaire de graisse dans les lieux habituels de réserve.

Le tissu sous-cutané présente une épaisseur de plus de $1^{cm},5$, et les organes abdominaux sont noyés dans une quantité de graisse qui peut atteindre plus de 1 kilogramme.

D'autre part, le muscle présente une teneur en corps gras voisine du triple de la valeur normale. Enfin, fait exceptionnel et que nous n'avons jamais rencontré jusqu'ici, le poumon lui-même présente un enrichissement notable en corps gras. Ainsi, si le foie présente une surcharge graisseuse considérable, cette surcharge n'est nullement élective, elle va de pair avec la surcharge graisseuse générale de l'organisme entier.

Si nous suivons la marche de l'engraissement, nous constaterons un fait plus frappant encore ; non seulement la surcharge graisseuse ne se fait pas électivement dans le tissu hépatique, mais de plus c'est dans ce tissu qu'elle apparaît en dernier. C'est à la dernière période du gavage, au moment où l'organisme a rempli ses lieux habituels de réserve, où la teneur des muscles en corps gras a atteint depuis longtemps déjà sa valeur maximale, que la surcharge hépatique apparaît.

Cette surcharge correspond à une espèce de sursaturation de l'organisme en corps gras, ainsi que le montre la teneur en acides gras du sang total. Alors que le sang total des Oies III, IV et V présente des teneurs en acides gras (par 100 grammes sec) de 2,088, 2,086, 2,374, l'Oie VI donne le chiffre extraordinairement élevé de 5,963.

Ainsi donc, la formation du foie gras n'est nullement le résultat d'une fixation primitive et élective des graisses par le tissu hépatique ; elle est, au contraire, un phénomène secondaire, consécutif à la surcharge graisseuse de l'organisme total.

CHAPITRE IV

SIGNIFICATION DES VARIATIONS DE LA TENEUR DES TISSUS EN ACIDES GRAS ET EN CHOLESTÉRINE SOUS L'INFLUENCE DE L'INANITION OU DE L'ENGRAISSEMENT.

Des nombreux résultats qui viennent d'être rapportés, que peut-on conclure en ce qui regarde la question posée : l'influence des états nutritifs sur la teneur des tissus en substances lipoïdiques, cholestérine et acides gras ?

§ A. — Cholestérine.

Quelle que soit l'espèce animale étudiée, nous voyons que les tissus normaux présentent une fixité remarquable de leur taux de cholestérine, ainsi que l'ont montré A. Mayer et G. Schæffer. Ce taux ne varie pas sensiblement au cours de la suralimentation. Il présente une augmentation extrêmement nette au cours de l'inanition, particulièrement dans le foie et le muscle (tableau XLII). Quelle est la signification de ce fait, signalé par Ellis et Gardner, confirmé et étendu par nos recherches et celles de Mayer et Schæffer ?

Nous avons vu que, dans l'organisme total, la cholestérine paraît augmenter sous l'influence de l'inanition; mais cette augmentation est si faible qu'il est bien difficile de décider si elle est réelle ou si elle n'est qu'apparente, si elle ne tient pas tout simplement à ce qu'on rapporte, dans le cas de l'animal inanitié, les quantités trouvées à un poids qui ne comprend pas les réserves. Et si elle est réelle, traduit-elle alors l'augmentation de la cholestérine du muscle et du

foie? C'est là une question à laquelle il ne nous paraît pas actuellement possible de répondre.

TABLEAU XLII

Influence de la suralimentation et de l'inanition sur la teneur en cholestérine totale des tissus (valeurs moyennes p. 100 sec).

TISSUS.	SUJETS normaux.	SUJETS suralimentés.	SUJETS morts d'inanition.
	Chiens.		
Foie	0,71	0,67	0,86
Muscle	0,28	0,25	0,55
Rein	1,24	1,15	1,46
Poumon	2,00	1,98	2,00
	Lapins.		
Foie	0,87	»	1,25
Muscle	0,26	»	0,24
Rein	1,63	»	1,66
Poumon	2,02	»	2,00
	Pigeons.		
Foie	1,42	1,18	2,09
Muscle	0,30	0,33	0,68
Rein	1,50	1,38	1,06
Poumon	1,70	1,90	1,80

La signification de ces phénomènes reste entièrement à dégager.

§ B. — Acides gras.

Nos résultats nous obligent à séparer les tissus en trois groupes : 1° tissus autres que le foie et le muscle ; 2° muscle ; 3° foie.

1° **Tissus autres que le foie et le muscle.** — Chez le Chien, le Lapin ou le Pigeon, la teneur en acides gras du rein, du poumon, du pancréas, de la rate, du cœur, présente une fixité remarquable (tableau XLIII).

Que les sujets soient normaux, soumis à un jeûne de courte durée, morts d'inanition, en cours d'absorption abondante de graisses, longuement suralimentés, les valeurs restent les

mêmes. Ainsi, le poumon d'un Chien normal a un taux de 10 p. 100, celui de l'animal mort d'inanition de 10,4, celui du sujet soumis à une suralimentation prolongée de 11,1 ; il en est de même des autres tissus.

TABLEAU XLIII

Influence des divers états de nutrition sur la teneur des tissus autres que le foie et le muscle en acides gras totaux (valeurs moyennes p. 100 sec).

TISSUS.	ANIMAUX normaux.	ANIMAUX sacrifiés au cours de l'inanition.	ANIMAUX morts d'inanition.	ANIMAUX en état d'absorption abondante de graisse.	ANIMAUX suralimentés.
		Chiens.			
Rein	11,90	13,4	12,5	11,6	11,1
Poumon	10,10	10,3	10,4	9,8	11,1
Pancréas	11,90	13,0	»	14,5	17,0
Rate	11,10	8,6	»	»	7,5
Cœur	10,07	9,4	»	»	11,2
		Lapins.			
Rein	12,7	»	10,1	»	»
Poumon	10,8	»	10,4	»	»
		Pigeons.			
Rein		8,13	»	»	9,1
Poumon		5,5	»	»	6,8

Il ne nous paraît pas exagéré de conclure de ces faits que ces corps, qu'aucun état nutritif ne peut faire varier quantitativement, représentent bien, comme le veulent A. Mayer et Schæffer, des constituants permanents caractéristiques des tissus : *indices lipocytiques* de ces auteurs.

2° **Muscle.** — Qu'observons-nous dans le cas du muscle? Qu'il s'agisse du Chien, du Lapin, du Pigeon, le muscle présente, chez les sujets normaux, des variations étendues ; il est gras chez le sujet gras, il est maigre chez le sujet maigre.

Il semble donc, dès le premier examen, qu'il suive la marche générale des modifications nutritives de l'organisme.

Chez l'animal inanitié, lorsque l'inanition a été poussée jusqu'à la mort, dans tous les cas, la teneur en acides gras est beaucoup plus fixe que la valeur normale et très inférieure à elle (tableau XLIV). Ainsi, chez le Chien, le taux des acides gras du muscle chez les sujets inanitiés oscille extrêmement peu autour de 4,06, alors qu'il présente chez les animaux normaux des oscillations considérables autour de 11,3.

TABLEAU XLIV

Influence des divers états de nutrition sur la teneur du muscle en acides gras (valeurs moyennes p. 100 sec).

ANIMAUX.	SUJETS normaux.	SUJETS morts d'inanition.	SUJETS suralimentés.
Chien	11,30	4,06	17,60
Lapin	3,25	2,78	»
Pigeon adulte	12,50	4,75	10,80
Pigeon jeune	»	»	15,60
Oie	9,96	»	21,00

Chez l'animal suralimenté, la teneur en corps gras augmente considérablement dans toutes les espèces étudiées; elle peut atteindre jusqu'à 25 p. 100 du poids sec.

Il y a donc ici à différencier deux valeurs distinctes : l'une, élément constant, est donnée par l'inanition : c'est, sans doute, l'indice lipocytique vrai du tissu ; l'autre, très variable chez l'animal normal, nulle chez le sujet inanitié, considérable chez le sujet suralimenté, représente une réserve. Le muscle fonctionne donc comme un organe de réserve (1). Cette hypothèse, émise en 1897 par Bogdanow (**42**), quoique sous une forme un peu différente, est d'ailleurs en accord avec les recherches histologiques (Faure-Fremiet, Mayer et Schæffer, **99**), qui décèlent dans le

(1) Il doit être bien entendu que par le mot *muscle* nous désignons l'organe et non la fibre musculaire. La surcharge grasse ne se fait-elle que dans les éléments conjonctifs qui séparent les éléments musculaires, l'élément musculaire lui-même restant inaccessible aux variations nutritives comme la cellule rénale, la cellule pulmonaire, etc ? C'est ce que nous essayerons de préciser ultérieurement.

muscle l'existence indubitable de véritables granulations grasses.

Sans jouir de la même importance que les grands dépôts de graisse que constituent le tissu sous-cutané et le mésentère, la masse musculaire est cependant loin d'être négligeable à cet égard. Bien qu'approximatif, un calcul assez simple permet de s'en rendre compte. La valeur constante du muscle est de 4,06 p. 100 chez le Chien, la valeur maximale observée de 25 p. 100, soit une différence de 20gr,94 par 100 grammes de tissu sec. Or, C. Voit (**336**) constate que le tissu musculaire représente environ 40 p. 100 du poids du corps ; il atteindra donc, chez un animal de 20 kilogrammes, un poids de 8 kilogrammes. Par ailleurs, Mayer et Schæffer accordent au muscle de Chien une teneur en substances sèches de 27 p. 100. Un Chien de 20 kilogrammes aura donc 2 160 grammes de tissu musculaire à l'état sec, soit 440 grammes environ d'acides gras en réserve dans ses muscles.

Il convient cependant de faire remarquer qu'une telle manière de calculer admet implicitement que tous les muscles du corps se chargent de graisses dans la même proportion. Or, nos recherches mêmes montrent qu'il n'en est rien, ainsi que cela ressort très nettement du tableau XLV, dans lequel nous avons relevé pour quatorze animaux étudiés les valeurs trouvées sur le couturier et sur la masse lombaire.

TABLEAU XLV

	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.
Couturier.....	28,54	15,51	16,57	13,26	10,59	11,77	19,64
Masse lombaire..	6,13	9,84	22,56	16,50	8,18	12,23	7,90
	VIII.	IX.	X.	XI.	XII.	XIII.	XIV.
Couturier.....	24,84	13,0	25,15	28,1	14,28	14,89	14,93
Masse lombaire..	25,6	9,2	15,61	22,8	15,79	6,33	10,45

Il semble que, chez le Chien, le couturier se laisse, dans

l'ensemble, plus volontiers surcharger en corps gras que le groupe musculaire qui constitue la masse lombaire.

Des recherches dans ce sens seraient intéressantes à poursuivre, tant en vue d'une localisation plus précise des lieux de réserve que pour la détermination dans le cas des animaux de boucherie, de la valeur alimentaire des diverses viandes.

3° **Foie.** — Ainsi que nous l'avons rappelé, il était presque universellement admis que le foie est, chez les Homéothermes, un organe de réserve des corps gras, comme il l'est incontestablement chez un grand nombre de Poikilothermes. Que nous apprennent les résultats de nos analyses?

Ils nous montrent (tableau XLVI) que, chez l'animal normal, quel que soit son état de nutrition, très maigre ou très gras, le foie est précisément, chez le Chien et le Lapin, l'organe qui présente le moins de variations autour de sa valeur moyenne, la plus grande fixité de la teneur en acides gras. Chez le Pigeon, où les variations sont plus étendues, elles ne le sont cependant pas plus que celles observées dans les autres tissus. Cette constatation est d'ores et déjà très peu favorable à l'hypothèse qui veut que le foie fonctionne essentiellement comme un organe de réserve des corps gras.

TABLEAU XLVI

Influence des divers états de nutrition sur la teneur du foie en acides gras (valeurs moyennes p. 100 sec).

ANIMAUX.	SUJETS normaux.	SUJETS sacrifiés au cours de l'inanition.	SUJETS morts d'inanition.	SUJETS suralimentés.
Chien	10,5	11,30	8,45	12,90
Lapin	10,9	10,89	»	»
Pigeon adulte	13,6	»	12,62	12,30
Pigeon jeune	»	»	»	24,46
Oie jeune	11,6	»	»	77,90

Après une inanition pouvant se prolonger jusqu'à deux ou trois semaines, le foie a conservé chez le Chien sa teneur normale en acides gras; une diminution légère de la teneur en acides gras n'apparaît qu'au moment de la mort ; encore

faut-il ajouter que cette diminution n'est pas constante (nous ne l'avons observée que quatre fois sur six) et qu'on ne la retrouve ni chez le Lapin, ni chez le Pigeon.

Dans le cas de la suralimentation, on ne constate qu'une augmentation insignifiante des corps gras chez le Chien adulte ; on ne constate aucune augmentation chez le Pigeon adulte. On observe souvent une augmentation importante chez le Pigeon jeune, une augmentation considérable chez l'Oie jeune. Mais ces faits ne peuvent constituer la preuve d'un rôle primordial et électif du foie dans la mise en dépôt des graisses. Nous avons vu, en effet, que la surcharge hépatique n'est ni élective ni primitive ; elle est consécutive à l'engraissement total de l'organisme; elle ne se produit que lorsqu'il y a préalablement surcharge de tous les dépôts habituels.

Il ne nous paraît donc plus possible d'accepter l'opinion courante appliquée indifféremment aux Homéothermes et aux Poikilothermes telle qu'elle est exprimée par Ch. Richet : « Le foie nous apparaît donc en premier lieu comme un organe accumulateur de graisses » ; bien plutôt devons-nous croire, avec Rosenfeld, que le foie ne commence à augmenter sa teneur en corps gras que lorsqu'il y a surcharge des tissus de réserve. A l'inverse de la conception habituelle, le foie normal des Homéothermes étudiés nous apparaît comme un organe se défendant le plus possible contre toute accumulation graisseuse ; il ne voit augmenter sa teneur en corps gras que lorsque tous les tissus de réserve en sont en quelque sorte saturés (1).

***

Au total, et nous reportant maintenant à la question primitivement posée, nous avons le droit de dire qu'il existe dans l'organisme une différence de répartition bien marquée entre l'élément variable et l'élément constant.

L'élément variable est localisé dans les tissus de réserve,

(1) Il est bien évident que ces considérations ne peuvent avoir de valeur qu'en ce qui regarde les Homéothermes; ce serait une conclusion à la fois injustifiée et erronée de les étendre aux Vertébrés poikilothermes.

parmi lesquels il convient de comprendre le muscle ; il n'envahit jamais les tissus de fonctionnement chez l'animal normal, adulte.

Mais, puisqu'il est évident par ailleurs que, à de certains moments, les graisses quittent les dépôts, sont mobilisées et se rendent aux organes de fonctionnement pour y être consommées, — soit directement, soit après transformation préalable, — le fait que cette mobilisation ne s'accompagne à aucun moment d'une surcharge des tissus, particulièrement dans le foie, impose l'idée qu'il existe un mécanisme réglant l'apport des graisses de réserve aux tissus de fonctionnement au fur et à mesure de leurs besoins. L'étude de ce mécanisme régulateur reste entièrement à faire.

Quant à l'élément constant, il ne nous paraît pas douteux qu'il est constitué, pour une part très importante, par ces acides gras dont la valeur est bien un indice caractéristique des cellules, comme le veulent fort justement Mayer et Schæffer, et qui représentent de ce fait un constituant permanent des tissus dont aucun état nutritif, pas même l'inanition prolongée jusqu'à la mort, ne peut réussir à modifier simplement la teneur.

DEUXIÈME PARTIE

DE LA PÉNÉTRATION DES MATIÈRES GRASSES DANS L'ORGANISME ET DES MÉCANISMES QUI Y PRÉSIDENT

Que les graisses alimentaires pénètrent, au moins pour une part importante, jusque dans l'intimité de l'organisme, tout en conservant leurs caractères propres, c'est là une donnée qui nous paraît définitivement acquise par des recherches très différentes quant à leur objet immédiat, mais dont les résultats obligent tous à la même conclusion :

a. La constitution de la graisse des dépôts varie avec la nature des graisses ingérées. — A la suite d'une longue période d'inanition, des Chiens recevant une alimentation riche en huile de lin présentent dans leurs dépôts une graisse à caractères très voisins de ceux de l'huile de lin (Lebedeff, 184) ; recevant de l'huile de betterave, la présence d'acide érucique est des plus vraisemblables (Munk, 238) ; recevant tantôt de l'huile de noix de coco et tantôt de la graisse de Mouton, la graisse des dépôts acquiert des propriétés voisines soit de l'huile de noix de coco, soit de la graisse de Mouton ; ces caractères acquis se conservent après un mois si les animaux sont soumis ensuite à une alimentation sans graisse (Rosenfeld, 273).

b. La constitution des graisses du foie varie avec la nature des graisses ingérées. — A la suite de l'ingestion d'une graisse à indice d'iode élevé, l'indice d'iode des graisses

du foie s'élève chez le Chien aussitôt que l'absorption s'accomplit (LEATHES et MEYER-WEDELL, 183).

c. LA CONSTITUTION DES GRAISSES DU LAIT VARIE AVEC LA NATURE DES GRAISSES INGÉRÉES. — Le colostrum d'une Chienne préalablement nourrie de graisse d'Oie contient des graisses présentant un indice d'iode voisin de celui de la graisse d'Oie (ROSENFELD, 272) ; après ingestion d'huile de lin, des Vaches donnent un lait dont les graisses possèdent un indice d'iode de 60 contre un indice préalable de 30 (HENRIQUES et HANSEN, 135) ; après ingestion d'huile de sésame par des Vaches en lactation, l'indice d'iode s'élève de 40 à 53 (BAUMERT et FALK, 17) ; la graisse iodée ingérée se retrouve en abondance dans le lait (WINTERNITZ, 347, 348 ; WINTERNITZ et CASPARI, 63), etc...

Mais, si la pénétration des corps gras dans l'intimité de l'organisme, avec conservation de leurs caractères distinctifs, ne paraît pas douteuse, il est bien vraisemblable qu'elle ne s'accomplit pas sans des modifications physiques ou chimiques plus ou moins transitoires de ces corps, modifications qui rendent la pénétration possible.

Or, l'introduction dans l'organisme de toute substance alimentaire pose toujours les deux mêmes problèmes :

1° A quel niveau du tube digestif se font les transformations et l'absorption et quels sont les sucs qui opèrent les transformations ?

2° Une fois précisées les transformations précédemment indiquées, quel est le mécanisme qui préside à la traversée de la paroi intestinale et quelles sont les modifications subies par les aliments au cours de cette traversée ?

Le premier problème est plus proprement celui de la digestion, le second celui de l'absorption. Il nous paraît évident que le second ne saurait être abordé avec fruit qu'avec une connaissance suffisante des questions que pose le premier.

Disons tout de suite que nous nous sommes bornés strictement à l'examen des conditions dans lesquelles s'opèrent les modifications des graisses préalables à l'absorption, et nous avons délaissé délibérément, pour une étude ultérieure, toute

recherche sur le mécanisme même de la traversée intestinale. Ce sont donc les transformations des corps gras, — leur siège, leur nature, leur importance, leur rôle, au total la digestion, — qui seront uniquement envisagées dans cette seconde partie. S'il nous arrive au cours de l'examen de travaux antérieurs, s'il nous est arrivé dans nos recherches personnelles de faire appel à des faits dans lesquels les phénomènes d'absorption sont inclus, c'est uniquement pour essayer d'en dégager les phénomènes digestifs préalables.

Déterminer tout d'abord, parmi les divers organes du tube digestif et les sucs qui s'y déversent, ceux qui interviennent dans la digestion des graisses; préciser ensuite la nature de cette intervention et son importance; étudier les conditions d'action et les propriétés du ferment actif, tel est le triple objet de la seconde partie de notre travail.

SECTION I

ORGANES ET SUCS CONCOURANT A LA DIGESTION DES CORPS GRAS.

Quelle que soit la nature des substances alimentaires envisagées, les chercheurs préoccupés de déterminer quels organes et quelles sécrétions intervenaient dans leur digestion se sont toujours engagés dans deux voies distinctes :

Ou bien ils tentent, par des expériences *in vivo*, en recourant à des techniques très variées mais toutes conçues dans le même but, de déterminer à quelle hauteur du tube digestif l'aliment est transformé, la nature et l'importance des transformations subies ;

Ou bien ils étudient, par des essais *in vitro*, les sucs digestifs capables de modifier physiquement (solubilisation, émulsion) ou chimiquement (hydrolyse) l'aliment envisagé. Dans ce cas, ils extraient des glandes qui tapissent le tube digestif ou y déversent normalement leur sécrétion un suc artificiel, ou bien par l'établissement de fistules temporaires ou permanentes ils récoltent les sucs élaborés par ces glandes. Ils déterminent ensuite si extraits ou sucs possèdent ou non la propriété de transformer la substance soumise à l'investigation.

L'étude de la digestion des corps gras a été poursuivie dans ces deux directions, et, si nous laissons de côté les glandes salivaires dont l'inactivité sur les graisses est admise sans conteste, nous trouvons, pour chaque portion du tube digestif et pour chaque glande annexe, deux groupes parallèles de recherches :

I. Rôle de l'estomac dans la digestion des graisses (expériences *in vivo*) et présence d'une lipase dans le suc gastrique (essais *in vitro*);

II. Rôle propre de l'intestin dans la digestion des graisses

(expériences *in vivo*) et présence d'une lipase dans le suc entérique (essais *in vitro*) ;

III. Rôles respectifs du foie et du pancréas dans la digestion des graisses (expériences *in vivo*) et présence d'une lipase dans le suc pancréatique et d'un coferment dans la bile (essais *in vitro*).

L'examen des faits apportés par ces divers travaux s'impose ; c'est lui qui nous indiquera quelles recherches nouvelles commandent les résultats acquis.

CHAPITRE PREMIER

ESTOMAC.

§ A. — Rôle de l'estomac dans la digestion des graisses.

Pour préciser le rôle de l'estomac, cinq catégories d'expériences ont été tentées :

1° La recherche de ce que devient la digestion lors de l'ablation totale de l'estomac ;

2° L'examen du contenu d'un estomac normal un certain temps après l'ingestion de graisses ;

3° Le même examen dans le cas d'un estomac dont on assure l'indépendance par une obstruction du pylore ;

4° Le même examen dans le cas d'un estomac dont on assure l'indépendance par une séquestration complète ;

5° L'examen du chyle qui s'écoule par fistule pylorique au cours d'un repas gras.

1° Digestion des graisses lors de l'ablation complète de l'estomac. — La presque totalité des expérimentateurs ayant pratiqué des ablations complètes de l'estomac n'ont eu en vue que le retentissement de cette opération sur la transformation des aliments azotés (Carvalho et Pachon, **61**; Cabrel, Meyer et Levene, **60**). Seul Dagaew (**72**), au cours d'expériences systématiques, poursuivies sous la direction

de London, et dans lesquelles on essaye de déterminer, par la méthode des exclusions partielles, le rôle des différentes portions du tractus digestif, a envisagé la question des corps gras. Mais, dans le cas de l'exclusion totale de l'estomac, il aboutit tout simplement à cette conclusion que, à la suite d'un repas de lait, « sur la teneur des graisses (du chyle qui s'écoule par fistule iléo-cæcale), il est encore difficile de juger parce que les graisses séjournent vraisemblablement dans les premières portions de l'intestin ». C'est dire qu'à l'heure actuelle la méthode de recherche par exclusion ne peut nous donner aucun renseignement.

2° **Modifications des corps gras dans l'estomac.** — Malgré l'observation rapportée en 1825 par Magendie (**205**) dans son *Précis élémentaire de Physiologie*, d'après laquelle l'huile séjournant dans l'estomac était modifiée surtout au niveau de la région pylorique, il semble bien qu'il y ait unanimité presque complète parmi les anciens observateurs pour refuser à l'estomac tout pouvoir de transformer les corps gras. C'est tout au moins l'opinion très nettement exprimée par Frerichs en 1846, dans un traité qui fit époque, le *Wagner's Handwörterbuch der Physiologie*.

Depuis, Marcet (**207**) ayant nourri des Chiens avec un mélange de viande de Mouton et de suif, relève la présence de traces d'acides gras libres, dans le contenu gastrique, de une à cinq heures après le repas.

Au cours d'un travail sur l'ictère, Muller (**237**) note un dédoublement des graisses neutres des plus minimes dans l'estomac de l'Homme : de 2,7 p. 100 après cinq heures chez un malade atteint d'ulcère, de 4,9 p. 100 dans le même temps chez un sujet souffrant de sténose du pylore.

Les recherches de Klemperer et Scheurlen (**167**) aboutissent peu de temps après aux mêmes conclusions. En introduisant à la sonde chez l'Homme 100 grammes d'huile d'olive, le pourcentage des acides gras formés deux heures après chez trois sujets différents est respectivement de 1,89, 1,74 et 2,20.

Contejean (**69**) examine avec grand soin la question de la digestion des graisses. Dans l'estomac d'un Chien à

fistule gastrique, il place des cubes de graisse de Mouton soigneusement enveloppés dans un filet de tulle. Retirés après vingt-quatre heures, les cubes n'ont perdu que 1 décigramme par 1 à 2 grammes. La perte a toujours été plus forte dans l'antre du pylore ($0^{gr},135$) qu'au cul-de-sac ($0^{gr},035$). Dans quatre expériences, la diminution de poids a été nulle au cul-de-sac.

Utilisant également la méthode de la fistule gastrique, Levites (**188**) ne constate aucun dédoublement de la graisse de Porc, de Bœuf ou du beurre dans l'estomac, tant que le contenu est acide.

Enfin, Inouye (**152**), prélevant le contenu gastrique de Chats tués quelques heures après l'ingestion d'un repas riche en beurre, constate une formation d'acides gras extrêmement faible ; elle représente, suivant les cas, 0,3 p. 100, 1,34 p. 100, 0,83 p. 100 de la totalité des acides qui seraient formés par saponification complète.

A côté de ces résultats négatifs, et qui sembleraient devoir permettre de trancher la question sans examen ultérieur, nous trouvons au contraire l'affirmation apportée par Volhard (**337**) d'un rôle important de l'estomac dans la saponification des corps gras. Après un repas d'épreuve constitué par des jaunes d'œufs, Volhard constate dans l'estomac de l'Homme une saponification de 78 p. 100 des graisses ingérées. Il y a lieu de noter cependant que la technique utilisée par cet auteur est loin d'être impeccable. De l'avis même de son élève Zinsser (**353**), la méthode de dosage employée donnait des résultats beaucoup trop élevés, le dédoublement des corps gras se poursuivant au cours d'une des opérations de dosage.

Néanmoins, après avoir corrigé cette cause d'erreur, Zinsser constate que, si la saponification dans l'estomac n'est peut-être pas aussi intense que l'avait avancé Volhard, elle n'en existe pas moins : après un repas d'épreuve constitué de jaunes d'œufs et de bouillon, on trouve, après une à deux heures, un contenu gastrique dont les corps gras sont saponifiés à raison de 24,5 p. 100, fait que confirme Heinsheimer (**131**) peu de temps après, puis

London (201), qui observe sur un animal à fistule gastrique un dédoublement des graisses du jaune d'œuf de 17 à 23 p. 100 en deux heures.

Les premiers expérimentateurs s'étaient-ils donc trompés, et devons-nous admettre la réalité d'une saponification des corps gras dans l'estomac sous l'influence des produits de sécrétion de cet organe ? Une telle conclusion serait pour le moins hâtive.

Remarquons d'abord que, dans le premier groupe d'essais, ce que les expérimentateurs emploient, ce sont des graisses ou des huiles ingérées telles quelles ; dans la seconde catégorie, il s'agit d'une émulsion naturelle contenant, à côté de corps gras, des phosphatides et des albumines. Il y a donc une double différence entre les corps employés, et d'état physique et de constitution chimique.

Mais une critique autrement grave enlève toute valeur à ce groupe d'expériences : le suc pancréatique peut parfaitement refluer dans l'estomac et y agir ainsi que cela a été signalé très explicitement par Contejean (69) dès 1894. Contejean écrit en effet que « l'agent chimique principal de la digestion de la graisse dans l'estomac est le ferment saponifiant du suc pancréatique refluant par le pylore ». Boldyreff (44, 45) a insisté sur ce phénomène et montré qu'il se produisait un reflux de la totalité des sucs intestinaux (suc pancréatique, suc intestinal et bile) lors de l'introduction de corps gras dans l'estomac.

Au surplus, Levites (188) a parfaitement précisé que, s'il n'y avait qu'un dédoublement négligeable des graisses dans l'estomac tant que la réaction du contenu était acide, par contre, « aussitôt que le mélange des sucs duodénaux pénètre en quantités importantes dans l'estomac, par suite de mouvements antipéristaltiques, il devient immédiatement visible que le dédoublement des graisses est notablement renforcé ». C'est ainsi que, pour la graisse de Bœuf, alors que l'indice d'acidité des graisses du contenu gastrique varie de 0,46 à 0,82 tant que la réaction est acide, il passe à 6,27 lorsque la réaction est alcaline.

Dans ces conditions, tout essai dans lequel il n'a pas été

tenté de s'opposer au reflux du contenu duodénal ne peut rien nous apprendre sur les propriétés autonomes de l'estomac.

3° **Modifications des corps gras dans l'estomac isolé de l'intestin par obstruction du pylore.** — Ogata (245), faisant ingérer des aliments riches en graisses à des animaux dont l'estomac est séparé de l'intestin par l'introduction d'une poire en caoutchouc obstruant le pylore, constate la présence d'une quantité d'acides gras libérés relativement importante deux à trois heures après le repas. Mais un tel procédé ne permet pas d'assurer une obturation complète.

Klemperer et Scheurlen (167) ligaturent le pylore de Chiens anesthésiés au chloroforme, puis introduisent de l'huile dans l'estomac à l'aide d'une sonde. Aussitôt après l'introduction, on ligature le cardia pour s'opposer au vomissement. De trois à six heures après, on prélève le contenu gastrique et l'on constate, dans trois expériences, que les quantités d'acide oléique formées sont respectivement de 1,23 p. 100, 1,50 p. 100, 0,91 p. 100 de la quantité que donnerait la saponification totale de l'huile introduite. Klemperer et Scheurlen montrent par ailleurs que, dans le même temps, des microorganismes provenant de l'estomac ne provoquent jamais un dédoublement dépassant 0,5 p. 100, et ils en concluent à un rôle propre de la muqueuse gastrique dans la saponification des graisses. On remarquera que, en admettant leurs conclusions sans discussion, une hydrolyse de 1 p. 100 est sans aucun intérêt physiologique et ne peut, en aucune manière, constituer un facteur appréciable de la digestion des corps gras.

4° **Modifications des corps gras dans l'estomac complètement isolé.** — Après avoir constaté comme ses devanciers, sur un repas d'épreuve, un dédoublement des corps gras dans l'estomac de l'Homme, dédoublement variant de 4 à 20 p. 100, Meyer (225) observe que ce dédoublement est des plus médiocres chez un Chien dont l'estomac est séparé de l'intestin. Pour lui, la saponification observée chez le sujet normal est le fait non d'une lipase gastrique, mais des liquides intestinaux reflués.

Boldyreff (*loc. cit.*) introduit dans l'estomac d'un Chien, estomac complètement séparé de l'intestin depuis un temps assez long, une émulsion de jaune d'œuf. La totalité du contenu gastrique évacué quatre heures après par une fistule est placée au thermostat à 40° pour quatre heures. L'augmentation d'acidité, après ces diverses opérations, est à peu près nulle.

5° **Caractères des corps gras s'écoulant par une fistule pylorique ou duodénale.** — Contejean (*loc. cit.*) introduit par une fistule gastrique 150 grammes de suif de Bœuf dans l'estomac d'un Chien et lui fait ingérer ensuite de la viande crue. Deux heures et demie après, le contenu qui s'écoule par la fistule pylorique ne présente pas trace d'acides gras.

Levites (*loc. cit.*), récoltant le contenu gastrique d'un Chien par fistule pylorique trois heures vingt-sept et deux heures trente et une après un repas de graisse de Bœuf ou de beurre, constate une saponification nulle ou insignifiante : l'acidité de la graisse de Bœuf est passée de 0,46 à 0,49, celle du beurre de 0,46 à 0,56.

En opposition absolue avec ces résultats entièrement négatifs se placent les travaux de Falloise (**96**). Falloise opère sur un Chien muni d'une fistule duodénale située près du pylore. L'animal est maintenu debout dans l'établi de Ludwig. Il est soumis à un jeûne préalable de vingt heures et reçoit ensuite soit une émulsion de jaunes d'œufs, soit du lait et, dans les deux cas, de la viande ou du sucre de canne. Le liquide prélevé à intervalles réguliers montre un très notable dédoublement progressif, déterminé par la méthode de Stade. D'une manière générale, la digestion des graisses du lait est plus rapide que celle des graisses de l'œuf. Les valeurs maxima de saponification sont de 42 p. 100 pour l'œuf et de 52 p. 100 pour le lait.

Il y a donc une opposition formelle entre les résultats de Falloise et ceux de ses devanciers. Doit-elle être placée uniquement sur le compte de la nature des corps gras expérimentés et peut-on conclure que l'estomac, incapable de digérer les huiles ou les graisses neutres ou émulsionnées, présente, par contre, un pouvoir saponifiant énergique vis-à-

vis des émulsions grasses naturelles, œuf ou lait? Nous ne le croyons pas.

London montre en effet que, si l'on veut éviter, même en cas de fistule pylorique, le reflux intestinal dans l'estomac, il faut un dispositif spécial de la canule. Après avoir réalisé ce dispositif, il constate alors que les graisses introduites dans l'estomac n'y subissent jamais un dédoublement important, même dans le cas du jaune d'œuf. Alors qu'il avait constaté lui-même, ainsi que nous l'avons rappelé plus haut, après deux heures de séjour dans l'estomac non isolé de l'intestin, un dédoublement des graisses du jaune d'œuf variant de 17 à 23 p. 100, lorsque l'isolement est parfait par l'établissement d'une fistule pylorique munie d'une canule s'opposant à tout reflux, la saponification n'est plus, dans les mêmes conditions, que de 2,7 p. 100, 3,5 p. 100, 4,1 p. 100, 4,7 p. 100, 5,6 p. 100. Bien que, dans un travail ultérieur, London et Versilowa (**202**) obtiennent dans les mêmes conditions expérimentales des valeurs un peu supérieures, il n'en reste pas moins que, lors de la séparation parfaite de l'estomac d'avec l'intestin, la saponification des graisses contenues dans l'émulsion naturelle de jaune d'œuf est très minime. Mais, si minime soit-elle, il est encore permis de douter qu'elle est bien due à l'activité gastrique. Levites (**189**) montre, en effet, chez un Chien dont la séparation gastrique est parfaite, que la graisse extraite du jaune d'œuf — et non le jaune d'œuf lui-même — n'est nullement attaquée: la valeur acide passe de 0,14 à 0,7 après trois heures et demie de séjour. Les graisses du jaune d'œuf se comportent exactement comme la trioléine.

Pourquoi donc alors cette faible action lors de l'emploi en nature du jaune d'œuf? Parce que, comme l'ont montré des observations de Boldyreff (**45**), sur lesquelles nous aurons d'ailleurs à revenir, le jaune d'œuf abandonné à lui-même présente une acidification spontanée et de même valeur que celle constatée lors de l'adjonction de suc gastrique. Il convient, d'ailleurs, de rappeler que Wohlgemuth (**349**) a signalé l'existence d'actions lipolytiques actives dans le jaune d'œuf émulsionné dans l'eau, additionné de toluène et con-

servé à l'étuve à 38°, actions qui s'étendent aussi bien à la lécithine qu'aux glycérides. Les dédoublements minimes observés dans l'estomac en l'absence de tout reflux intestinal ne sont-ils pas simplement le résultat d'une telle autodigestion ? Rien ne permet, à l'heure actuelle, de lever cette objection.

Pas plus que les précédentes, cette série d'expériences ne nous apporte la preuve irréfutable d'une transformation des graisses, quelles qu'elles soient, dans l'estomac.

Au total, tous les faits examinés jusqu'ici et ne prêtant pas à critique, obligent à une même conclusion : l'estomac n'intervient pas dans la digestion des graisses, ou tout au moins, s'il intervient, c'est d'une manière si médiocre et dans des cas si limités que cette intervention est sans intérêt physiologique.

§ B. — Présence d'une lipase dans le suc gastrique.

Pour établir l'existence d'une lipase gastrique et son intervention dans les processus normaux de la digestion, trois catégories d'expériences ont été réalisées :

1° La recherche de l'action exercée sur les graisses par des extraits aqueux de muqueuse gastrique ou des préparations commerciales de pepsine ;

2° La recherche de l'action exercée sur les graisses par des extraits glycérinés de muqueuse gastrique ;

3° La recherche de l'action exercée sur les graisses par le suc gastrique naturel obtenu par divers procédés : repas d'épreuve sur l'Homme, fistule ou estomac séquestré sur l'animal.

1° **Action des extraits aqueux de muqueuse gastrique.** — Les recherches de cette nature ont été poursuivies tantôt avec des préparations commerciales de pepsine, tantôt avec des extraits aqueux de muqueuse préparés peu de temps avant l'emploi.

En faisant agir sur de la graisse de Porc ne contenant pas d'acides gras de la pepsine Merck en solution chlorhydrique à 0,5 p. 100, Dormeyer (**85**) n'observe aucune néofor-

mation d'acides gras après vingt-quatre heures de digestion à 37°-38°.

Marpmann (**209**), faisant porter ses recherches sur des huiles diverses, — huiles de lin, d'olive, d'arachide, de sésame, — sur lesquelles il fait agir pendant vingt-quatre heures du suc artificiel à raison de 100 centimètres cubes pour 5 grammes d'huile, constate une forte acidification des mélanges et la présence de traces de glycérine. Il conclut à une faible action saponifiante. Mais ce travail, qui n'apporte aucune donnée quantitative et ne comporte aucun témoin, soit en vue d'éliminer l'action possible du suc bouilli, soit en vue d'éliminer la possibilité d'une auto-acidification du suc, ne peut permettre aucune conclusion.

Soumettant du suif de Mouton à une infusion de muqueuse gastrique additionnée de HCl à 1 p. 1 000 et en présence soit de petites quantités de HCN, soit de petites quantités de NaF pour s'opposer à la pullulation microbienne, Contejean constate que la graisse reste absolument intacte. Toutefois, ce résultat négatif peut être attribué à l'antiseptique ajouté ; nous verrons plus loin qu'à de certaines concentrations le fluorure de sodium inhibe les lipases.

Inouye (*loc. cit.*) n'observe aucune action de l'extrait aqueux de la portion fondique de l'estomac sur l'huile d'olive émulsionnée.

Au cours de leurs recherches sur les lipases, Kastle et Lœvenhart (**165**, **166**) constatent, en présence de toluène, un très léger dédoublement du butyrate d'éthyle par un extrait obtenu en filtrant sur toile une macération aqueuse de muqueuse gastrique de Porc, laquelle avait été préalablement hachée et triturée avec du sable fin. Mais il y a lieu de noter que :

1° Les valeurs d'acidité formée indiquent une action extrêmement médiocre (le maximum trouvé correspond à une saponification de 2 p. 100 en trente minutes à 40° C.) ;

2° Même si l'on admet la réalité d'une telle action, on n'est nullement en droit de conclure d'un dédoublement du butyrate d'éthyle à l'existence de propriétés saponifiantes vis-à-vis des graisses naturelles ;

3° Enfin, Kastle et Lœvenhart observent l'abolition

définitive de l'action sur le butyrate d'éthyle par l'adjonction d'acide chlorhydrique à 3 p. 1 000.

Aucun des faits relatifs à l'action des extraits aqueux de muqueuse gastrique ne nous permet donc d'accorder à l'estomac la propriété de sécréter un ferment actif sur les corps gras. Au surplus, il convient de retenir que Volhard lui-même, le protagoniste de la lipase gastrique autonome, admet l'impossibilité de l'extraire de la muqueuse par simple macération aqueuse.

2° **Action des extraits glycérinés de muqueuse gastrique.** — L'étude de l'action des extraits glycérinés a été très activement poursuivie sur trois catégories de corps : des éthers ou des glycérides solubles, des corps gras non émulsionnés ou artificiellement émulsionnés, des émulsions naturelles (crème ou jaune d'œuf).

a. Éthers et glycérides solubles. — Benech et Guyot (**19**, **20**, **21**) font agir sur une solution de monobutyrine à 1 p. 100 un extrait, obtenu par macération pendant vingt-quatre heures, de muqueuse gastrique de Cheval dans un mélange d'une partie de glycérine pour deux parties d'eau; ils constatent un dédoublement toujours plus actif avec l'extrait préparé à partir de la muqueuse cardiaque qu'avec celui de la muqueuse fondique. La propriété hydrolysante est, d'après Benech et Guyot, très sensible à l'action de la soude et du carbonate de soude, moins à celle de l'acide chlorhydrique. Mais la même critique faite précédemment aux travaux de Kastle et Lœvenhart vaut ici. Il ne suffit pas, si l'on veut démontrer la présence d'un ferment saponifiant dans l'estomac, en vue de conclure au rôle physiologique de cet organe dans la digestion des graisses, de montrer qu'il dédouble un éther ; il faut, de toute nécessité, établir la réalité d'une action sur les graisses neutres. Les faits apportés par Benech et Guyot ne nous permettent aucune conclusion sur ce point.

b. Corps gras non émulsionnés. — Les études anciennes de Klug (**168**), dans lesquelles il avait fait agir des extraits glycérinés de muqueuse sur les graisses, l'avaient amené à refuser toute action saponifiante à ces extraits.

Peu après, CASH (**62**) constate la formation de quantités notables d'acides gras dans des mélanges d'huile d'olive neutre et d'extrait glycériné, le tout amené à une concentration en HCl de 2 p. 1 000 ; dans certains cas, il voit apparaître 20 milligrammes d'acides gras par l'action de 2 grammes d'extrait glycériné sur 3 grammes de graisse neutre. L'action signalée est bien faible. Une graisse neutre, du type mixte oléo-stéaro-palmitine, peut en effet livrer les neuf dixièmes de son poids d'acides gras par saponification totale ; c'est dire que 3 grammes de graisse neutre peuvent donner $2^{gr},70$ d'acides. Or CASH constate la formation de $0^{gr},02$, c'est dire que la saponification n'aurait atteint que la cent trente-cinquième partie de la graisse présente. En admettant donc la réalité du phénomène, sa valeur reste bien médiocre.

Enfin INOUYE ne trouve aucune action de l'extrait glycériné de la muqueuse de Porc sur l'huile d'olive.

Au total, action faible ou nulle, qui ne nous impose pas, à beaucoup près, la conviction de l'existence d'une lipase gastrique.

c. ÉMULSIONS NATURELLES. — VOLHARD (**338**, **339**), faisant agir des extraits glycérinés sur du lait ou du jaune d'œuf et évaluant la valeur de la saponification d'après la méthode de STADE, constate toujours une action très importante de ces extraits, différente d'ailleurs suivant la provenance de la muqueuse, fondique ou pylorique. Ainsi, dans le cas du jaune d'œuf, la proportion d'acides gras libérés peut être de 63 p. 100 dans le cas de la muqueuse fondique contre 16,3 p. 100 pour la muqueuse pylorique; elle peut être, dans le cas des graisses du lait, de 50 p. 100 avec la muqueuse fondique, de 25 p. 100 avec la muqueuse pylorique.

Frappé de l'opposition existant entre ces faits et les résultats antérieurs, VOLHARD pense qu'il s'agit sans doute d'une différence dans l'état physique des corps gras. Pour élucider ce point, il fait entreprendre par son élève STADE (**297**) un travail sur l'action comparée des extraits glycérinés sur l'émulsion de jaune d'œuf, la crème, le lait d'amande et une émulsion artificielle d'huile de foie de Morue ; dans une expérience comparative, la quantité de graisse saponifiée est de

56 p. 100 pour le jaune d'œuf, de 48 p. 100 pour la crème ; elle tombe à 34.4 p. 100 pour le lait d'amande ; elle n'est plus que de 9.2 p. 100 pour l'émulsion d'huile de foie de Morue. Que conclut STADE? Que la lipase gastrique n'agit que sur les graisses émulsionnées, et d'autant mieux que l'émulsion est plus fine. Une telle conclusion n'est en rien justifiée. Pour pouvoir attribuer à l'émulsion une importance primordiale, il n'aurait pas fallu faire varier simultanément plusieurs facteurs, et c'est ce que fait STADE lorsqu'il compare des graisses aussi différentes au point de vue chimique que la crème et l'huile de foie de Morue, en ne tenant compte que des différences d'état physique. Il n'était d'ailleurs nullement impossible, bien au contraire, de répondre facilement à la question posée. Des essais comparatifs de l'extrait glycériné sur la crème et sur la graisse du beurre d'une part, sur le jaune d'œuf et sur l'huile qu'on en extrait d'autre part, auraient rapidement permis de voir si l'action de la lipase gastrique était ou non sous la dépendance de l'émulsion.

Les résultats de VOLHARD et STADE n'ayant pas été généralement acceptés, FROMME (**108**) reprend la question, toujours en faisant agir les extraits glycérinés sur le jaune d'œuf et en mesurant la saponification par la méthode de STADE.

Dans l'ensemble, il confirme les faits avancés par VOLHARD et, en particulier, la grande différence d'activité entre la muqueuse fondique et la muqueuse pylorique. FROMME note, en outre, que le ferment est très sensible à l'action de petites quantités d'acide chlorhydrique. Enfin il constate que son extraction par la glycérine est très lente ; n'est-ce pas dans cette lenteur de diffusion qu'il convient de rechercher la cause de certains résultats négatifs obtenus par des expérimentateurs trop pressés?

Quoi qu'il en soit de ces confirmations successives, la thèse de l'existence d'une gastrolipase autonome fait peu de progrès ; elle rencontre une très sérieuse opposition de la part de BOLDYREFF, dont les minutieuses recherches établissent avec une certitude absolue le reflux dans l'estomac de suc pancréatique, de bile et de suc intestinal, dès que l'estomac renferme une certaine quantité de corps gras. Dès lors, lorsque

Volhard et ses élèves extraient une lipase de la muqueuse gastrique, qui nous dit qu'il s'agit d'un ferment élaboré par les cellules de cette muqueuse et non tout simplement de la lipase pancréatique et de la lipase intestinale réabsorbées. C'est alors qu'interviennent, pour répondre à toutes ces objections, les recherches, remarquablement conduites au point de vue physiologique, de Falloise.

Dans une première série d'essais, Falloise (97), opérant sur des Chiens, dont le canal pancréatique s'ouvre de 30 à 40 centimètres au-dessous du pylore, ce qui écarte toute vraisemblance de reflux du suc pancréatique, confirme les observations de Volhard : l'extrait glycériné de muqueuse gastrique saponifie le jaune d'œuf ; l'intensité de cette saponification, déterminée par la méthode de Stade, manifeste la supériorité marquée de la région fondique sur la région pylorique : 21,2 p. 100 contre 9,2 p. 100 ; 25,6 p. 100 contre 17,4 p. 100 ; 18,3 p. 100 contre 7,3 p. 100.

Mais Falloise (98) va plus loin, et pour écarter toute objection quant à la possibilité de réabsorption du suc pancréatique, il reprend les mêmes essais chez des animaux ayant subi une ablation totale du pancréas 6, 13 et 20 jours avant le prélèvement de la muqueuse gastrique. Il retrouve la même action sur le jaune d'œuf, la même supériorité de la région fondique sur la portion pylorique : 57,9 contre 11,3 p. 100 ; 54,4 contre 10,0 p. 100 ; 62,0 contre 21,8 p. 100.

Enfin, pour éliminer la possibilité de réabsorption de la lipase intestinale, Falloise prélève la muqueuse d'un estomac de Chien séparé de l'intestin depuis cinq jours; l'extrait obtenu exerce sur le jaune d'œuf une action saponifiante de même ordre que dans les cas précédents.

Allons-nous donc être, cette fois, amenés à conclure à l'existence d'une lipase gastrique autonome, à assigner à l'estomac un rôle important dans la digestion des graisses?

Admettons, pour un moment, que les expériences de Falloise, fort bien conduites en ce qui regarde l'origine des muqueuses étudiées, ne prêtent plus à aucune critique ; admettons donc qu'il existe dans la muqueuse gastrique, et particulièrement dans la région fondique, des cellules con-

tenant un ferment susceptible d'attaquer les corps gras, cette attaque dût-elle être limitée aux émulsions naturelles. Un tel fait pourrait-il nous permettre de conclure à un rôle physiologique de l'estomac sur les graisses ? En aucune manière, car, de l'avis même de tous les chercheurs précités, il s'agit d'un ferment endocellulaire très difficilement diffusible. Or l'estomac n'intervient pas, dans les phénomènes chimiques de la digestion, en modifiant les substances alimentaires dans l'intimité de ses parois, mais uniquement par l'action des sucs qu'il sécrète. En bref, la présence d'une lipase, fût elle parfaitement démontrée, dans les cellules de la muqueuse gastrique, naurait pas, au point de vue de la digestion, plus d'intérêt que n'en a la présence dans les extraits de pancréas de ferments des substances nucléiniques qui ne se retrouvent pas dans le produit de sécrétion. Au surplus, Volhard signale l'extrême sensibilité de cette lipase à l'acide chlorhydrique, et Kastle et Lœvenhart indiquent qu'elle est détruite définitivement par une concentration en HCl de 0,3 p. 100. Quand rencontrera-t-elle donc, même si elle est sécrétée, des conditions telles qu'elle ne soit pas détruite? Même définitivement acquis, les résultats des expériences de Volhard et de Falloise ne nous permettraient aucune conclusion physiologique. Le seul fait de nature à entraîner la conviction serait la démonstration que le suc gastrique, normalement sécrété, saponifie les corps gras. C'est à l'examen des essais tentés dans le but d'apporter cette démonstration que sera consacré notre prochain paragraphe.

Mais nous ne pouvons l'entamer sans discuter auparavant l'existence même de cette gastrolipase autonome endocellulaire dont Volhard et Falloise croient avoir donné des preuves irréfutables. Or, les objections physiologiques écartées, comme l'a fait Falloise, il en est d'autres portant sur la substance à dédoubler, sur les propriétés du liquide diastasique, sur la méthode de dosage employée.

Nous avons déjà rappelé, en ce qui regarde les substances employées pour la mise en évidence des propriétés saponifiantes, que Boldyreff a signalé une transformation spontanée de la crème et du jaune d'œuf loin d'être négligeable

transformation qu'empêche le chauffage préalable. Après un séjour de quatorze heures au thermostat à 40°, on constate un accroissement d'acidité de 18,0 p. 100 pour la crème fraîche, alors que cet accroissement n'est que de 0,8 p. 100 pendant dix-neuf heures pour la même crème chauffée ; dans les mêmes conditions, l'acidité du jaune d'œuf frais s'accroît de 15 p. 100 contre 1,1 pour le produit chauffé. Qu'il s'agisse, comme paraît bien le penser Boldyreff, de l'intervention d'une lipase contenue dans ces émulsions, c'est là une hypothèse très vraisemblable pour le jaune d'œuf, la présence de ce ferment y ayant été signalée par Wohlgemuth, plus controversée en ce qui regarde la crème; mais le fait de l'auto-acidification n'en demeure pas moins.

D'autre part, la formation d'acide lactique dans le cas du lait n'est pas douteuse si les expériences ne sont pas conduites aseptiquement, et nous verrons tout à l'heure que la méthode de dosage employée peut parfaitement le compter parmi les acides gras.

En ce qui regarde l'extrait employé, la méthode même de préparation aboutit à la constitution d'un liquide très riche en albumines, puisqu'il s'agit d'un suc cellulaire. Or, ces albumines, placées à 40°, s'autolysent rapidement, et l'acide lactique est un des produits formés les plus précoces et les plus abondants. L'acidification spontanée des extraits n'est d'ailleurs pas une hypothèse; nous avons eu bien des fois l'occasion de constater que les extraits glycérinés de muqueuse gastrique, intestinale, s'acidifient rapidement.

La critique relative à la présence d'acides et particulièrement d'acide lactique résultant soit de l'autolyse des produits mis en œuvre, soit de la fermentation du lactose dans le cas de la crème, serait sans valeur si la méthode de dosage utilisée ne comptait réellement que les acides gras provenant de la saponification des graisses. Or, rien ne permet de l'affirmer. En bref, la méthode de Sade consiste à agiter les liquides en digestion dans un mélange d'alcool et d'éther. Une partie de la phase éthéro-alcoolique, après avoir servi à doser l'acidité existante, est saponifiée. On établit ainsi un rapport entre l'acidité totale que donne la saponification et l'aci-

dité dosée dans l'extrait aussitôt après sa préparation. Or, l'acide lactique est soluble en toutes proportions dans l'éther et l'alcool, aussi bien que dans l'eau ; il n'y a aucune raison pour qu'il ne passe pas en partie avec les acides gras dans la phase éthéro-alcoolique.

La totalité des précédentes critiques serait sans objet si les témoins nécessaires avaient été faits. Tel n'a pas été le cas. Même dans le travail si bien conduit, à d'autres égards, de Falloise, nous ne trouvons pas l'expérience de nature à entraîner la conviction : montrer que l'acidité formée par le mélange jaune d'œuf extrait est nettement plus élevée que la somme des acidités formées par chacun des constituants conservés séparément, toutes conditions égales d'ailleurs.

Laissant donc de côté toute discussion sur la rôle physiologique d'une lipase gastrique endocellulaire, nous voyons que l'existence même de ce ferment ne peut être considérée comme définitivement établie.

3° Action du suc gastrique. — *a.* Éthers et glycérides solubles. — Benech et Guyot (*loc. cit.*), recueillant du suc gastrique d'Homme après un repas d'épreuve, constatent qu'il dédouble la monobutyrine. Davidsohn (79), qui suit l'action par la méthode stalagmométrique d'Izar, observe la saponification de la monobutyrine par le suc gastrique recueilli après repas d'Ewald. Enfin Hull et Keeton (149) dédoublent très légèrement et d'une manière très inconstante le butyrate d'éthyle par le suc du petit estomac de Pawlow.

Les observations antérieures valent ici, comme pour les extraits. Seules l'action sur les graisses peut être démonstrative.

b. Corps gras non émulsionnés. — De leurs essais sur l'action du suc de petit estomac sur l'huile, Hull et Keeton concluent à l'existence d'une lipase gastrique dont la sensibilité est très grande vis-à-vis de l'acide chlorhydrique. L'examen de leurs chiffres montre une action très faible ; le nombre de résultats négatifs, lorsqu'il s'agit de sucs sécrétés sous l'influence de l'alimentation, est très élevé : 17 sur 23. Au surplus, rien ne peut mieux préciser la valeur qu'il convient d'accorder à la propriété saponifiante du suc sécrété normale-

ment au cours ou à la suite d'un repas que la remarque même de HULL et KEETON : « Pour tous les types d'alimentation, le pourcentage des expériences négatives fut élevé et, dans les expériences positives, la quantité d'acides gras formée fut excessivement faible. » HULL et KEETON ne décèlent la lipase d'une manière constante et en quantité appréciable que chez les animaux à jeun. De tels résultats ne peuvent nous inciter à reconnaître un rôle quelconque à l'estomac dans la digestion des graisses : un ferment existant à la seule condition que le suc soit sécrété à jeun et d'activité minime ou nulle lors de la sécrétion normale, détruit par une très faible concentration en HCl, ne peut évidemment intervenir dans la digestion gastrique.

c. ÉMULSIONS NATURELLES. — Les recherches poursuivies sur ces substances sont exactement parallèles à celles analysées en détail dans le cas des extraits glycérinés : mêmes expériences faites dans les mêmes conditions et par les mêmes auteurs ; c'est dire que les mêmes critiques subsistent. Nous en rapporterons donc brièvement les résultats.

Faisant agir du suc de petit estomac de Pawlow sur du lait ou du jaune d'œuf, VOLHARD conclut à une saponification nette après quatre heures. Pour éliminer l'objection d'une intervention microbienne, VOLHARD montre que le pouvoir saponifiant se retrouve sur le suc recueilli chez l'Homme après repas d'épreuve et préalablement filtré sur bougie. Il est vrai que, si l'objection microbienne est éliminée, celle relative à la possibilité du reflux des sucs intestinaux ne l'est plus.

Les expériences de VON PESTHY (250), poursuivies à l'aide de suc gastrique d'Homme récolté après repas d'épreuve ou de suc de Chien obtenu par vomissement provoqué par injection d'apomorphine, montrent l'action de ces sucs sur le jaune d'œuf, mais prêtent à l'objection du reflux intestinal.

LAQUEUR (179) observe des dédoublements de 22 p. 100 et de 16.04 p. 100 du jaune d'œuf par action du suc de petit estomac de Pawlow récolté quatre heures après un repas.

Enfin, FALLOISE constate que du suc recueilli dans l'estomac séquestré d'un Chien neuf jours après l'opération pro-

voque un dédoublement très net des graisses du jaune d'œuf.

En face de ces faits positifs, mais apportés par des recherches n'échappant à aucune des critiques précédemment formulées, il convient de signaler que London (*loc. cit.*) relève, par action du suc de petit estomac sur le jaune d'œuf, des valeurs de saponification de 2 à 5 p. 100 au maximum après deux heures de digestion à 37°; Heinsheimer (*loc. cit.*) ne constate que des actions faibles ou nulles; Inouye (*loc. cit.*) n'obtient jamais aucun résultat positif ni sur le jaune d'œuf, ni sur le lait, ni sur l'huile d'olive.

Enfin, à la suite d'une série d'expériences minutieuses, Boldyreff aboutit à une négation complète de la gastrolipase. Ainsi qu'il ressort du tableau XLVII, dans lequel nous avons tenu à résumer ses principaux résultats expérimentaux, le suc n'exerce aucune action ni sur la monobutyrine, ni sur le jaune d'œuf, ni sur l'huile. Par contre, et dans les mêmes conditions expérimentales, apparaissent très nettement les propriétés saponifiantes énergiques du mélange des sucs intestinaux.

Nous sommes donc en droit de conclure que, à l'heure actuelle, rien ne nous permet d'affirmer, bien au contraire, la présence dans le suc gastrique normal d'un ferment saponifiant.

Comme on était en droit de s'y attendre, malgré des contradictions passagères, les deux grands groupes de recherches aboutissent en définitive à un même résultat : le suc gastrique normal ne contient pas de lipase active, et le chyme qui s'écoule de l'estomac contient des graisses non attaquées. S'il est donné d'observer, dans certains cas, une saponification dans l'estomac, cette saponification est le fait non de l'estomac, non du suc gastrique, mais du mélange des sucs intestinaux, dont le reflux se produit toujours après ingestion de quantités appréciables de corps gras.

L'estomac n'intervient donc pas par lui-même sur les graisses, et c'est plus loin qu'il va nous falloir chercher le mécanisme de la digestion de ces aliments.

TABLEAU XLVII

Action comparée du suc gastrique recueilli par fistule chez un Chien dont l'estomac est depuis longtemps séparé de l'intestin et des sucs intestinaux sur les graisses.

(D'après les expériences de BOLDYREFF.)

SUBSTANCE GRASSE.	SUCS.	DURÉE de séjour au thermostat à 40°.	NOMBRE de cent. cubes de solution alcaline nécessaires pour neutraliser avant digestion.	NOMBRE de cent. cubes de solution alcaline nécessaires pour neutraliser après digestion.	DIFFÉRENCE.
5 cent. cubes monobutyrine 1 p 100.	»	14 heures	0,0	0,05	0,05
5 — — —	1 centimètre cube suc gastrique...	»	5,5	7,90	2,40
5 — — —	1 cent. cube suc gastrique bouilli.	»	5,5	7,90	2,40
5 — — —	1 cent. cube mélange sucs intestin.	»	Lég. alcalin.	3,80	>4,50
10 centimètres cubes crème.....	»	14 heures.	7,3	25,5	18,00
10 — — —	1 centimètre cube suc gastrique...	»	13,0	30,0	17,00
10 — — —	1 cent. cube mélange sucs intestin.	»	5,5	44,0	38,50
10 centimètres cubes jaune d'œuf.	»	14 heures.	21,0	36,0	15,00
10 — — —	1 centimètre cube suc gastrique...	»	26,5	42,0	15,50
10 — — —	1 cent. cube mélange sucs intestin.	»	20,0	60,0	40,00
10 centim. cubes crème chauffée.	»	19 heures.	2,5	3,3	0,80
10 — — —	1 centimètre cube suc gastrique...	»	8,5	9,6	1,10
10 — — —	1 cent. cube mélange sucs intestin.	»	1,0	14,2	13,20
10 cent. cubes jaune d'œuf chauffé.	»	19 heures.	0.6	1,7	1,10
10 — — —	1 centimètre cube suc gastrique..	»	14,0	14,8	0,80
10 — — —	1 cent. cube mélange sucs intestin.	»	Lég. alcalin.	19,5	>19,50

CHAPITRE II

INTESTIN.

L'observation du chyme pendant la traversée du tractus intestinal, du pylore à l'anus, permet deux constatations importantes :

1° Les corps gras disparaissent peu à peu. Sauf le cas d'ingestions très abondantes de graisses difficilement digérées, — suif de Mouton par exemple, — les matières fécales ne contiennent pas de corps gras. L'Homme peut ingérer de 100 à 120 grammes de graisse par jour, sans qu'il y ait rejet par les matières fécales (Rubner, **275**); un Chien de 30 kilogrammes, recevant quotidiennement 350 grammes de graisse, en absorbe 98 p. 100 (C. Voit, **334**);

2° Tant que l'absorption n'est pas terminée, et qu'il reste dans l'intestin grêle une partie des substances ingérées, ces substances ne sont pas uniquement constituées, et à beaucoup près, par des graisses neutres. Au contraire, on constate la présence d'une proportion très élevée d'acides gras libres. Chez un Chien à fistule jéjunale, le chyme qui s'écoule après ingestion de graisse de Bœuf contient 41,6 p. 100 d'acides gras; après ingestion de graisse de Porc, 32,2 p. 100. Chez un Chien à fistule iléale, le chyme, après ingestion de graisse de Bœuf, peut contenir jusqu'à 66 p. 100 d'acides gras; après ingestion de graisse de Porc, 24,2 p. 100 (Levites, **188**).

Le premier phénomène, l'absorption, ne nous intéresse pas directement ici. Les graisses sont absorbées par la paroi de l'intestin, comme le sont les hydrates de carbone ou les albumines; leur disparition ne nous apprend rien sur les mécanismes qui préparent l'absorption.

Le second phénomène est, au contraire, extrêmement instructif. Il nous oblige, en effet, à admettre que, avant leur absorption, de par les actions qu'elles subissent dans le tube digestif, les graisses sont hydrolysées pour une part très im-

portante, comme le sont aussi et les hydrates de carbone et les albumines. C'est là un fait qu'il convient dès maintenant de retenir. Lorsque nous aurons plus loin à discuter l'opinion de certains physiologistes d'après laquelle les corps gras seraient absorbés en nature et par suite d'une simple modification physique, nous devrons nous rappeler que : si l'examen du contenu intestinal ne nous permet pas de dire qu'une graisse ne peut être absorbée que si elle est préalablement digérée, s'il ne nous permet pas d'écarter la possibilité de toute absorption d'un corps gras en nature, il nous montre tout au moins que, dans les conditions normales de la digestion, les corps gras sont saponifiés pour une part très importante.

Mais cette constatation n'entraîne aucune conclusion immédiate sur le rôle propre de l'intestin. Nous ne pouvons savoir, par le simple examen des transformations que subissent les aliments dans l'intestin, quel en est l'organe ou le suc responsable, puisque, en dehors des sucs élaborés par les glandes qui le tapissent, l'intestin reçoit en outre les produits de sécrétion, très abondants, du pancréas et du foie.

Trois organes et leurs produits de sécrétion peuvent donc entrer en jeu dans cette transformation des corps gras : intestin, foie, pancréas. Notre analyse va avoir pour but de déterminer successivement la part de chacun d'eux.

§ A. — Rôle de l'intestin dans la digestion des graisses.

Pour préciser le rôle propre de l'intestin, il faut évidemment éliminer toute intervention de bile ou de suc pancréatique ou, au contraire, éliminer toute action de l'intestin. Dans ce but, trois procédés ont été employés :

1° Diminuer considérablement le rôle que peut jouer l'intestin par des résections plus ou moins étendues ;

2° Réduire au contraire la digestion à la seule action intestinale, en supprimant totalement l'arrivée de la bile et du suc pancréatique ;

3° Déterminer si une portion isolée d'intestin peut saponifier les corps gras.

1° La digestion des graisses lors d'ablations de l'intestin. —

Underhill (**329**), recherchant ce que devient l'utilisation de la graisse de Porc lors de l'ablation de portions importantes de l'intestin grêle, constate qu'elle atteint 66 à 90 p. 100 de la quantité ingérée pour une ablation de 39 p. 100, 75 à 91 p. 100 pour une ablation de 65 p. 100, 58 à 72 p. 100 pour une ablation de 73 p. 100. Des faits analogues sont consignés par Stassow (**299**), qui conclut à l'apparition très rapide de phénomènes de compensation lors de la résection de portions importantes du jéjunum.

Si nous observions une diminution considérable de l'utilisation des matières grasses lors de la résection d'une portion de l'intestin, aucune conclusion ne serait possible, quant au rôle propre de cet organe dans la digestion ; l'intestin étant en même temps l'organe qui absorbe, une telle diminution pourrait être purement et simplement rapportée à la diminution de la surface absorbante. Nous constatons, au contraire, malgré la réduction considérable de la surface intestinale, une absorption très peu diminuée. Cette constatation amène à penser que l'intestin, par lui-même, joue un rôle fort médiocre dans les phénomènes qui préparent l'absorption.

2° **La digestion des graisses lors de la suppression complète de la bile et du suc pancréatique.** — Cunningham (**70**) fait ingérer du lait ou des émulsions d'huile de coton ou d'huile de foie de Morue à des animaux chez lesquels il a préalablement pratiqué la section, entre deux ligatures, du canal cholédoque et des canaux pancréatiques. Tués de six à vingt-quatre-heures après le repas, l'examen du mésentère montre la présence de chylifères blancs.

Lewin (**187**) utilise, d'une part, des Chiens normaux, d'autre part, des animaux dont la bile et le suc pancréatique s'écoulent au dehors grâce à une fistule d'une portion de l'intestin comprenant les issues des canaux biliaires et pancréatiques. Les Chiens sont tués cinq heures après l'ingestion de crème. Chez les Chiens normaux, les vaisseaux lymphatiques du mésentère présentent l'aspect blanc laiteux caractéristique; cet aspect ne se retrouve presque pas chez les animaux opérés. D'autre part, l'examen histologique décèle la présence de gouttelettes grasses abondantes, dans les cellules

épithéliales des villosités intestinales des animaux normaux ; aucune gouttelette ne peut être décelée chez les animaux opérés.

Hedon et Ville (**130**) pratiquent successivement, sur des Chiens, d'abord une fistule biliaire et l'ablation de la portion descendante du pancréas, puis, lorsque l'animal est complètement remis de l'opération, « l'extirpation de la tête du pancréas au ras du duodénum, de façon à supprimer tout écoulement du suc pancréatique ». Ils laissent en place la queue de la glande dans sa portion splénique pour éviter l'apparition de la glycosurie. Le dosage des graisses dans les matières fécales d'animaux ainsi opérés montre qu'après ingestion d'axonge, à raison de 30 grammes par jour, l'utilisation des graisses est de 10,5 p. 100 ; après ingestion de lait, l'utilisation est de 22 p. 100.

D'autre part, Hedon (**129**) récolte la lymphe s'écoulant par fistule du canal thoracique chez des animaux dépancréatés pourvus de fistule biliaire et constate, après un repas contenant de l'axonge, un écoulement abondant de lymphe, — 96 grammes en deux heures, — très faiblement opaline et contenant 0,435 p. 100 d'extrait éthéré.

De toutes ces observations, il nous paraît ressortir très nettement que, si l'on ne peut dénier à l'intestin la possibilité d'absorber les graisses, et particulièrement celles du lait, à lui seul et sans l'intervention des glandes annexes, par contre, le rôle de ces glandes annexes est considérable, le rôle de l'intestin très minime.

3° **La digestion des graisses dans l'intestin isolé.** — Cunningham isole une anse intestinale et la lave soigneusement pour faire disparaître toute trace de suc pancréatique ou de bile. Deux ou trois jours après, il y introduit une émulsion d'huile de coton neutre ; après dix-huit heures, les chylifères présentent un aspect blanc laiteux.

Frouin (**109**) introduit une émulsion très fine d'huile d'olive dans une anse intestinale isolée et constate, après deux heures de séjour, la présence d'acides gras libres. L'intestin peut donc saponifier les corps gras.

L'ensemble des recherches concorde donc pour établir que

l'intestin peut, par lui-même, transformer les graisses et préparer leur absorption, mais cependant dans une mesure très restreinte.

§ B. — De l'existence d'une lipase entérique.

La découverte de la lipase intestinale est habituellement attribuée à Schiff (283) ; or, rien dans le travail original de cet auteur ne permet de conclure à l'existence de ce ferment. Introduisant par une fistule duodénale, chez des animaux dépancréatés, de petites quantités de graisses renfermées dans des sacs constitués par des intestins desséchés, il observe la disparition de cette graisse, et il conclut que « les graisses doivent avoir été saponifiées par la soude du suc intestinal ».

Cependant toute une série d'expériences effectuées soit avec des extraits, soit avec des sucs, concordent pour démontrer l'existence d'une lipase intestinale.

Frouin observe une saponification des graisses neutres, intensifiée en présence de bile, par l'action du suc de sécrétion spontanée de fistule intestinale permanente. Si ce suc est séparé, par centrifugation, des cellules et des débris épithéliaux qu'il renferme, il perd son pouvoir de saponifier les corps gras naturels, mais il hydrolyse encore la monobutyrine. On retrouve dans le résidu cellulaire les propriétés saponifiantes du suc global.

Kalaboukoff et Terroine (157), après avoir constaté que les extraits glycérinés de muqueuse intestinale dédoublent les corps gras, signalent que l'accélération provoquée par la bile doit être rapportée aux sels biliaires.

Boldyreff (46, 47, 48) étudie l'action saponifiante d'un suc intestinal récolté dans une anse de Thiry-Vella sur la monobutyrine et diverses graisses neutres. Il note que la bile facilite grandement l'attaque, laquelle est d'ailleurs beaucoup plus faible que dans le cas du suc pancréatique.

Enfin Lombroso (200), dans un travail étendu sur les propriétés du suc intestinal, recueilli dans une anse de Vella, constate un pouvoir lipasique faible du suc sécrété pendant

le jeûne ou au cours de la digestion. Par contre, le suc dont la sécrétion est provoquée par contact direct avec la muqueuse intestinale d'huile d'olive dissoute dans la bile présente une activité lipasique marquée.

Au total, existence indiscutable d'une lipase dans le suc intestinal, relativement peu active, et due à la présence de cellules.

Les deux groupes d'expériences *in vivo* et *in vitro* nous amènent à des conclusions parfaitement cohérentes : une lipase peu active confère à l'intestin un rôle médiocre dans la digestion des graisses.

L'intervention de l'estomac étant nulle, celle de l'intestin minime, c'est donc aux sécrétions des glandes annexes qu'il appartient de digérer les corps gras. Quelle est, dans cette opération, la part de chacune d'elles? C'est ce qui nous reste à établir.

CHAPITRE III

FOIE ET PANCRÉAS.

C'est aux glandes annexes de l'intestin qu'est dévolu, sinon exclusivement, tout au moins pour une part extrêmement importante, le rôle de préparer les matières grasses à l'absorption, de les amener à l'état physico-chimique qui leur permettra de traverser la paroi de l'intestin.

Cette intervention que nous sommes arrivés, par voie d'exclusion, à considérer comme obligatoire, a été mise en lumière d'une manière positive, et cela pour les deux glandes annexes, — foie et pancréas, — par deux observations fondamentales : la découverte mémorable de Cl. Bernard (26), qui attira l'attention des physiologistes sur le rôle du pancréas ; l'expérience de Dastre (75) sur la fistule cholécysto-intestinale, qui démontra si élégamment l'importance de la bile.

« Chez le Lapin, écrit Bernard, le conduit pancréatique se déverse à 30 centimètres au-dessous des conduits biliaires

et, quand on ouvre l'abdomen pendant la digestion des matières grasses, on voit les vaisseaux chylifères blancs, c'est-à-dire remplis de graisse émulsionnée, se manifester d'une manière intense seulement au-dessous de l'insertion du conduit pancréatique. » Cette observation tant de fois répétée, dont les conclusions furent âprement discutées, fut le point de départ des conceptions physiologiques sur le rôle du pancréas dans la digestion des graisses.

Le pancréas était-il le seul organe intéressé? C'est ce que Dastre rechercha en réalisant expérimentalement sur le Chien l'inverse de ce que la nature a fait chez le Lapin, en ce qui regarde l'abouchement des canaux sécréteurs du foie et du pancréas.

Chez le Lapin, le canal pancréatique principal s'ouvre à 35 centimètres au-dessous du cholédoque ; pendant le parcours de toute une portion de l'intestin, les aliments sont donc baignés uniquement par la bile. Chez le Chien, bile et suc pancréatique se déversent au même point.

Dastre pratique alors sur le Chien l'opération de la fistule cholécysto-intestinale. « Les deux canaux de la bile et du suc pancréatique s'ouvrent maintenant en des points éloignés l'un de l'autre... C'est ici le canal pancréatique qui s'ouvre le plus près de l'estomac, dans le duodénum, tandis que le conduit biliaire débouche fort loin du premier, dans l'intestin grêle, à 60 centimètres ou à $1^{m},50$. » Ainsi, pendant tout un long parcours, les aliments vont être soumis à l'action du suc pancréatique seul, alors que, dans l'observation de Bernard sur le Lapin, ils étaient soumis à l'action de la bile seule.

Or, que constate-t-on chez les animaux ainsi opérés et sacrifiés quelques heures après l'ingestion d'un repas riche en graisses : la transparence des chylifères dans tout l'intestin grêle jusqu'à l'abouchement de la fistule biliaire, l'injection des chylifères et leur lactescence complète, 15 centimètres en aval de la fistule dans un cas, 25 centimètres dans un autre.

Les observations de Bernard et de Dastre s'opposent-elles? Nullement. Bien au contraire, elles se complètent, et l'on ne peut qu'accepter la conclusion formulée par Dastre

en 1890, restée entière depuis, malgré des critiques de détail : « Si l'observation de Cl. Bernard sur le Lapin semble indiquer que la bile seule est impuissante, chez le vivant, à digérer les corps gras, d'un autre côté, mes expériences apprennent que le suc pancréatique seul est tout aussi impuissant à les émulsionner. Les deux sucs du pancréas et du foie auraient chacun leur rôle dans l'absorption des graisses. »

Le problème qui se pose alors à nous, dont l'examen a suscité tant de recherches et de controverses et loin d'être résolu à l'heure actuelle, Dastre le formule avec une parfaite précision : « Fixer le rôle respectif du suc pancréatique et de la bile dans la résorption des graisses, ou plus exactement l'importance relative de ces deux liquides. »

C'est ce que nous allons essayer de faire en examinant successivement les deux catégories de recherches *in vivo* et *in vitro* que nous retrouvons constamment.

Quel est le retentissement sur la digestion et l'absorption des graisses de la suppression : 1° de la bile ; 2° du suc pancréatique?

Quelles sont les actions exercées *in vitro* sur les graisses neutres par le suc pancréatique et la bile?

§ A. — Retentissement de la suppression de la bile sur la digestion et l'absorption des graisses.

Pour s'opposer à l'écoulement de la bile dans l'intestin, deux procédés ont été mis en œuvre :

1° La ligature du cholédoque ;

2° L'écoulement de la bile au dehors par le moyen d'une fistule biliaire.

1° **Ligature du cholédoque.** — Après ligature du cholédoque chez un petit Chien, Rochaix (**268**) constate que la proportion de graisses rejetées, lors d'une alimentation ordinaire dont il ne donne pas la composition, passe de 8 à 12 p. 100 des matières fécales sèches.

Lemierre, Brule, Weill et Laudat (**185**) notent que, trois heures après un repas riche en beurre, la teneur en acides gras du sang n'est pas modifiée chez des Chiens à cholédoque lié,

alors qu'elle augmente considérablement chez des animaux normaux. Cette observation est de peu de valeur. Comme l'a vu Hedon, la traversée gastrique est considérablement ralentie lorsque la bile ne se déverse plus dans l'intestin. L'absence d'augmentation du taux des acides gras du sang, trois heures après un repas, peut donc n'être le résultat que d'un ralentissement des processus digestifs.

Au surplus, la ligature du cholédoque entraîne avec elle trop de phénomènes morbides autres que des troubles de la digestion pour qu'on puisse tirer des conclusions bien précises des modifications qu'elle provoque. Aussi la majorité des expérimentateurs a-t-elle préféré, à juste raison, étudier des animaux dont la sécrétion hépatique est entraînée au dehors.

2° **La fistule biliaire.** — Quatre méthodes d'investigation ont été employées pour juger du retentissement exercé sur l'absorption des graisses par la suppression de l'arrivée de la bile dans l'intestin lors de l'établissement d'une fistule biliaire : l'examen histologique de la muqueuse intestinale; l'observation des chylifères et l'étude de la lymphe; la recherche des graisses dans les matières fécales; la recherche des graisses dans le chyme recueilli par fistule de l'intestin.

a. Examen histologique de la muqueuse intestinale. — Lewin pratique chez des Chiens une fistule de la vésicule biliaire et ligature le cholédoque. Les animaux ainsi opérés reçoivent 350 grammes de crème. Les cellules de leur muqueuse intestinale, prélevées quelques heures après cette ingestion, ne renferment aucune gouttelette graisseuse.

b. Observation des chylifères et étude de la lymphe. — Ainsi que nous l'avons rappelé tout à l'heure, Dastre montre, chez des Chiens à fistule cholécysto-intestinale, que les chylifères apparaissent seulement quelques centimètres après l'abouchement de la fistule dans l'intestin. Lorsqu'il pratique une fistule de la vésicule biliaire avec écoulement complet de la bile au dehors, Dastre (76) observe alors que les chylifères sont encore parfaitement blancs après l'ingestion de lait; par contre, bien que gonflés, ils ne présentent plus aucune coloration lors d'une alimentation avec des graisses neutres autres que celles du lait.

Hedon note tout d'abord, chez les animaux à fistule biliaire, une prolongation considérable du séjour des aliments dans l'estomac : dans deux expériences, les matières ingérées se retrouvent en totalité dans l'estomac cinq heures après le repas. Une observation, faite huit heures après la dernière ingestion, chez un animal ayant pris en vingt-quatre heures trois repas contenant chacun 50 grammes d'axonge, montre la présence de chylifères « nettement lactescents depuis le pancréas jusqu'au gros intestin ». D'autre part, la lymphe recueillie par fistule du canal thoracique est fortement laiteuse et coule abondamment. Elle contient 2 p. 100 de graisses.

c. Recherche des graisses dans les matières fécales. — Sur un Chien normal, C. Voit (335) observe un rejet de 1 p. 100 lors d'une alimentation contenant quotidiennement de 150 à 250 grammes de graisse ; un animal à fistule biliaire en rejette 60 p. 100. Les observations de Rohmann (269) apportent des résultats très voisins.

Munk (239), désireux de ne pas prêter à l'objection qui pouvait être élevée contre les expériences de Voit et de Rohmann, à savoir qu'ils opéraient sur des animaux non rétablis, étudie l'absorption des graisses chez un Chien muni d'une fistule biliaire depuis plus de six mois. Il constate que, pour une ration de 3gr.50 par kilogramme d'animal et par jour, la graisse de Porc est absorbée à raison de 67 p. 100 ; le suif à raison de 36 p. 100 pour une ration de 3 grammes.

Dastre montre qu'en l'absence de bile les graisses du lait peuvent être encore absorbées à un taux très élevé, environ 62 p. 100 des quantités ingérées.

Hedon et Ville, travaillant sur des Chiens dont la fistule biliaire a été réalisée deux mois auparavant, constatent une assez grande différence dans la capacité d'absorption des graisses du lait et des autres corps gras : dans le cas du régime lacté, l'absorption est d'environ 60 p. 100 ; dans le cas d'un régime de viande et d'huile d'olive, elle n'atteint que 45 p. 100.

A côté de ces recherches, il n'est pas sans intérêt de placer les observations d'Albu (5) sur une femme porteuse de

fistule biliaire et en excellent état de santé. Ce sujet résorbe 63,9 p. 100 dans le cas d'une ingestion de 101gr,8 ; 69 p. 100 dans le cas d'une ingestion de 356gr,4 ; 61,7 p. 100 dans le cas d'une ingestion de 91gr,2.

d. Recherche des graisses dans le chyme. — Wiedemann (346) récolte le chyme qui s'écoule par fistule de l'iléon chez un animal porteur, en outre, d'une fistule biliaire ; il compare la teneur en graisse de ce chyme à celle d'un chyme récolté dans des conditions identiques sur un animal de contrôle sans fistule biliaire. Chez l'animal normal, on retrouve 8 p. 100 de la quantité introduite lors de l'ingestion de lait et 74 p. 100 lors de l'ingestion de graisse de Porc ; chez l'animal à fistule biliaire, la quantité retrouvée est de 83 p. 100 pour le lait, de 100 p. 100 pour la graisse de Porc. Ce dernier chiffre, qui dénoterait une absence complète d'absorption, est d'ailleurs peu cohérent avec toutes les observations antérieures.

Quelle que soit la méthode expérimentale employée, tous les faits concordent donc pour montrer que la suppression de la bile entraîne une diminution importante de l'absorption des graisses, moins marquée dans le cas du lait, mais ne conduit cependant pas, à beaucoup près, à l'abolition de toute absorption.

De l'ensemble des données numériques apportées, il ressort, — à une exception près, — qu'en moyenne 50 p. 100 des graisses peuvent encore être résorbés en l'absence de bile. C'est dire, par là même, que la bile n'est pas le seul agent préparant à l'absorption et qu'il nous faut chercher, dans le suc pancréatique, une autre cause de ce phénomène.

§ B. — Retentissement de la suppression du pancréas sur la digestion des graisses.

Pour préciser l'influence exercée par le pancréas sur la digestion des graisses, deux catégories d'expériences ont été réalisées :

1° La suppression complète du pancréas ;

2° La suppression de l'écoulement du suc pancréatique

dans le tube digestif, accompagnée parfois d'une ablation partielle du pancréas.

1° **Suppression complète du pancréas.** — Lors de la suppression du pancréas, l'absorption des graisses se poursuit-elle normalement? Est-elle, au contraire, totalement supprimée ou simplement diminuée? C'est à ces questions qu'ont essayé de répondre les chercheurs en pratiquant cette difficile opération de l'ablation totale, opération que Cl. Bernard, n'ayant pas alors les ressources de l'asepsie, n'avait pu réussir.

Mais, si les questions posées sont identiques pour tous les expérimentateurs, les procédés employés par chacun d'eux comme mesure de l'absorption sont très variables : examen histologique de la muqueuse, observation des chylifères, qualité de la lymphe, teneur en graisse des résidus de digestion, il y a là une série de recherches que nous devrons examiner successivement.

a. Examen histologique de la muqueuse intestinale. — A un Chien ayant subi l'ablation totale du pancréas, Lewin prélève la muqueuse duodénale cinq heures après l'ingestion de crème ; il ne trouve pas trace de gouttelettes grasses dans les cellules épithéliales des villosités, alors que dans les mêmes conditions, chez l'animal normal, ces cellules en sont remplies. C'est là un fait assez surprenant, car nous constaterons plus loin l'unanimité des chercheurs, depuis Abelmann, pour accepter la possibilité de l'absorption des graisses du lait en proportions élevées après dépancréatisation totale. Les faits avancés par Lewin sont, au surplus, en contradiction avec les observations de Hedon. Sur des Chiens dépancréatés recevant une alimentation riche en axonge, Hedon constate la présence de « granulations graisseuses en quantité plus ou moins grande dans l'épithélium et le corps des villosités ».

b. Observation des chylifères et étude de la lymphe. — Sur des Chiens et des Porcs auxquels ils ont enlevé la *presque* totalité du pancréas, Colin et Bérard (22, 23) observent, lorsque ces animaux sont en pleine digestion de graisses, l'aspect lactescent des chylifères. La citerne de Pecquet, le

canal thoracique renferment un chyle blanc laiteux. Mais les opérés se maintenant pendant des mois en parfaite santé, c'est dire que la dépancréatisation était loin d'être totale, ce que Bérard et Colin reconnaissent volontiers, car ils écrivent : « Essayer l'extirpation complète, c'eût été faire preuve de peu d'intelligence et compromettre sans aucune compensation la vie de l'animal. »

Autrement importants et significatifs dans cet ordre de recherches sont les travaux de Hedon. Après avoir pratiqué en deux temps l'ablation complète du pancréas chez le Chien, Hedon observe qu'après une ingestion abondante de viande et d'axonge le chyle « était si laiteux qu'il ne paraissait pas différer du chyle provenant d'une digestion normale, et le dosage montra qu'il renfermait une quantité de graisse relativement élevée (3,55 p. 100) ». Toutefois, pour une même alimentation, des animaux normaux auraient présenté une teneur en corps gras du chyle notablement plus élevée. Zawilski (**352**) signale que, chez le Chien, cinq heures après un repas gras, le chyle peut contenir jusqu'à 14,6 p. 100 de graisses.

De l'observation de Hedon, il convient donc de retenir qu'une absorption des corps gras peut encore avoir lieu chez l'animal dépancréaté, absorption vraisemblablement plus faible, cependant, que chez un sujet normal.

c. Évaluation des graisses non absorbées. — L'évaluation de la quantité de graisses que l'organisme ne peut absorber en l'absence du pancréas a été faite par trois procédés : par l'analyse du contenu intestinal, par l'analyse des matières fécales, par l'analyse du chyme à la fin de la digestion.

α. *Par l'analyse du contenu intestinal.* — Après avoir pratiqué sur des Chiens l'ablation totale du pancréas, Vaughan Harley (**128**) sacrifie ces sujets quelques heures après leur avoir fait ingérer une quantité déterminée de lait. L'analyse de la totalité du contenu digestif décèle la présence d'une quantité de graisse plus élevée que la quantité ingérée, alors que la même technique permet de mettre en évidence, chez le sujet normal, une absorption de 36 à 76 p. 100 en trois à quatre heures, de 65 à 86 p. 100 en sept heures.

β. *Par l'observation ou l'analyse des matières fécales.* — D'anciens observateurs avaient noté, à plusieurs reprises, de la stéatorrhée après l'ablation du pancréas. Colin et Bérard en nient cependant l'existence, à la suite de leurs ablations sur le Chien, le Canard et l'Oie. Mais comme ils n'observent non plus ni émaciation, ni perte de poids, ni aucun des phénomènes que nous savons être si caractéristiques de l'absence totale du pancréas, leur négation n'est point à retenir.

La pancréatectomie totale enfin réalisée par Minkowski permet à Abelmann (3) de nous apporter les premières observations précises sur l'influence qu'exerce cette opération sur l'absorption des graisses. Abelmann compare l'extrait éthéré total des fèces à la quantité de graisse ingérée ; il conclut à une absorption nulle dans le cas de l'axonge, de l'huile d'olive, à une absorption notable dans le cas des graisses du lait et qui peut atteindre jusqu'à 53 p. 100.

Si l'ablation du pancréas est incomplète, alors la graisse du lait peut être absorbée à raison de 80 p. 100 et les autres graisses à raison de 50 p. 100. Sans doute, comme l'ont fait remarquer les observateurs subséquents, les résultats d'Abelmann sont entachés d'une erreur assez grave, car il y a bien autre chose que des corps gras dans l'extrait éthéré total des matières fécales. Il n'en reste pas moins que deux faits ont été mis en lumière, et nous allons les trouver confirmés par la suite : la très grande importance du pancréas pour la digestion de la plupart des corps gras ; la possibilité, pour les graisses du lait, d'être absorbées en proportion notable sans l'intervention du pancréas.

Reprenant cette étude, Hedon et Ville rectifient les données d'Abelmann et montrent en particulier que, chez l'animal sans pancréas, l'absorption de graisses telles que l'axonge n'est pas nulle, elle peut atteindre jusqu'à 18 p. 100.

Toutes les recherches ultérieures sur ce point apportent des données de même sens, sinon de même grandeur.

Rosenberg (271) constate que, si l'on enlève le pancréas par portions successives, l'ablation de la dernière portion est aussitôt suivie par une diminution considérable de l'absorption.

Brugsch (54) observe un rejet de 50 p. 100 pour les graisses du lait, de 79,5 p. 100 lors d'une alimentation de viande et de beurre.

Gigante (118) conclut à une absorption de la graisse de Porc de 28,96, 37,06, 16.06 p. 100 suivant les sujets étudiés. Jansen (154,155), qui, pour la première fois, dans ce genre de recherches, utilise la méthode de Kumagawa-Suto, retrouve dans les matières fécales de 43 à 78 p. 100 de la graisse de Porc ingérée. Parfois même, fait qu'il y a lieu de rapprocher des observations rapportées tout à l'heure de Vaughan Harley, la quantité rejetée est plus élevée que la quantité ingérée.

Toutes ces études concordent donc pour nous obliger à conclure que, si l'on ne retrouve pas, dans les matières fécales, la totalité des graisses ingérées, une quantité importante y est présente, manifestant par là même qu'en l'absence du pancréas elle n'a pu pénétrer dans l'organisme.

γ. *Par l'analyse du chyme recueilli par fistule.* — En dehors des réserves qu'il convient de faire sur les résultats d'études dans lesquelles les corps gras ont été dosés avec des méthodes autres que celle de Kumagawa-Suto et qui comportent, comme l'a montré Inaba (151), dans le cas des matières fécales, de graves causes d'erreur, la technique qui consiste à s'adresser aux matières fécales pour déterminer la quantité de corps gras que l'organisme ne peut absorber n'est pas exempte de critique. Une destruction des graisses dans le gros intestin peut parfaitement être le fait des bactéries qui y pullulent. Or, dans certains cas, le séjour des matières dans le gros intestin atteint une durée considérable. Rochaix note chez le Chien qu'il n'a vu réapparaître qu'après onze jours les résidus d'un repas. Si, de plus, ce séjour est différent chez l'animal opéré et chez l'animal normal, — et nous savons justement qu'une atteinte du pancréas modifie la vitesse de parcours du tube digestif par les aliments, — une partie des phénomènes observés ne pourra être légitimement rapportée à la présence ou à l'absence du pancréas.

Aussi la méthode des fistules qui permet la récolte du chyme à différentes hauteurs du tube digestif doit-elle venir contrôler les résultats acquis par l'examen des matières fécales.

Après avoir constaté que, seule, l'extirpation complète de la glande peut permettre d'affirmer en toute sécurité l'absence de suc pancréatique dans le tube digestif, HOLMBERG (145) recueille le chyme s'écoulant par fistule iléo-cæcale et y retrouve, lorsqu'il s'agit d'un Chien ayant subi une pancréatectomie totale, la presque totalité des corps gras ingérés dans le cas de la graisse de Porc, — 9gr,9 recueillis sur 10 grammes ingérés, — et une quantité très importante dans le cas de la graisse du lait, — 87 p. 100 dans une expérience et 73 p. 100 dans une autre.

Il n'est donc pas douteux, au total, que tout concorde pour nous obliger à accorder au pancréas un rôle extrêmement important dans la digestion des graisses.

2° **Suppression de l'écoulement du suc pancréatique dans l'intestin.** — La suppression complète du pancréas provoque, sans aucun doute, un trouble profond dans la digestion des matières grasses, lesquelles, pour la plupart, ne sont plus alors absorbées que dans une proportion très minime.

Mais le pancréas est une glande à fonctions multiples. Est-ce bien à la suppression de sa sécrétion externe, plus précisément à la suppression de l'écoulement de cette sécrétion dans l'intestin qu'est due la déficience d'absorption qui suit toujours l'ablation du pancréas. C'est ce qu'il convient maintenant d'examiner.

Pour conserver en place tout ou partie du pancréas, afin d'empêcher le développement des phénomènes morbides généraux que la disparition de cet organe entraîne tout en s'opposant à la pénétration dans l'intestin de sa sécrétion externe, trois procédés ont été employés :

a. L'obstruction des canaux par des matières oblitérantes diverses ;

b. L'entraînement de la sécrétion au dehors ;

c. La ligature ou la résection des canaux sécréteurs.

a. OBSTRUCTION DES CANAUX PAR INJECTION DE MATIÈRES SOLIDES. — Ne pouvant, comme nous l'avons vu, conserver les animaux auxquels il pratiquait une ablation totale et désireux cependant d'apporter, par la méthode d'exclusion, de nouveaux éléments de preuve sur le rôle du pancréas qu'il venait

de mettre en lumière, Cl. Bernard essaye de supprimer sur place cet organe en injectant dans le canal des matières grasses : huiles, axonge, suif, etc... On assiste alors à une fonte progressive des tissus, et la glande se réduit à ses seuls conduits. Dans celle de ses expériences qui purent être réussies, c'est-à-dire quand la durée de survie fut assez longue, Bernard constata la présence de graisses en quantités énormes dans les selles. L'autopsie, faite au cours de la digestion, permet l'observation de vaisseaux chylifères lactescents ; le chyle du canal thoracique présente ses caractères habituels.

Schiff (284) injectant de la paraffine, ne trouva, par contre, aucune modification. Mais Hedon, puis Thiroloix (325), ce dernier par l'injection de charbon ou de suie de cheminée en suspension dans l'huile de vaseline ou l'huile d'olive, confirment dans leur ensemble les faits avancés par Cl. Bernard : pendant les jours qui suivent l'opération, les selles sont graisseuses, puis peu à peu la situation s'améliore et la digestion paraît redevenir normale.

A la vérité, cette méthode n'a pas donné ce qu'en attendait Cl. Bernard. Les observations faites ne permettent aucune conclusion précise ; elles resteront toujours sous le coup de la critique très clairement formulée par Hedon : « Quant à la destruction du pancréas, il est difficile de l'obtenir d'une manière rigoureusement complète par la méthode des injections de corps gras dans les canaux excréteurs ; et d'ailleurs, cette destruction, fût-elle totale, n'autoriserait pas encore une conclusion trop absolue, car, en raison de la lenteur avec laquelle elle s'effectue, on pourrait émettre l'hypothèse, pour expliquer le retour à l'état normal, que les autres sécrétions digestives acquièrent à la longue une action vicariante. »

b. Excrétion du suc au dehors. — Bérard et Colin font écouler au dehors, par le moyen d'une fistule permanente, le suc pancréatique d'un Ruminant. Ils recueillent ensuite le chyle par fistule du canal thoracique, chyle dans lequel ils constatent la présence de quantités importantes de matières grasses. Et dans des conclusions approuvées par l'Académie de médecine, ils déclarent que

« le suc pancréatique n'est nécessaire ni pour l'absorption des corps gras, ni pour la formation d'un chyle émulsionné ».

Malheureusement pour l'exactitude de leurs conclusions, Bérard et Colin avaient négligé les canaux pancréatiques accessoires. Or, bien qu'à l'objection qui leur en était faite ils aient répondu que le petit conduit n'existe qu'une fois sur quatre, et qu'au surplus il est si petit « qu'autant dire que la Seine peut être suppléée par la Bièvre », il est cependant incontestable que des expériences de ce genre, dans lesquelles la sécrétion qui peut s'écouler par les canaux accessoires n'est pas prise en considération, sont sans valeur. Nous savons, en effet, maintenant, que le pancréas peut présenter non seulement un, mais souvent deux et parfois trois canaux accessoires [Sinn (**294**), Hess (**140**, **141**)], et nous savons aussi, nous l'allons voir tout à l'heure, que la suppression partielle du suc pancréatique ne modifie que passagèrement et médiocrement l'absorption des graisses.

La même objection vaut contre les conclusions de Weinmann (**342**), qui, chez des Chiens à fistule pancréatique permanente recevant une alimentation grasse abondante, ne retrouve pas de graisse dans les matières fécales.

Rosenberg (**271**) constate que, lorsque « un tiers du pancréas est normal et la sécrétion s'écoulant dans l'intestin, il n'y a aucune modification profonde et durable de la digestion ».

Pratiquant une fistule permanente du *processus uncinatus* et l'extirpation du reste de la glande, Lombroso (**198**, **199**) recherche les graisses dans les matières fécales par la méthode de Kumagawa-Suto et en retrouve, après une alimentation riche en beurre, 20.88 p. 100 de la quantité ingérée chez l'animal qui peut lécher le suc écoulé par la fistule ; 36.34 p. 100 et 35.74 p. 100 chez les animaux qui ne peuvent lécher leur fistule.

Fleckseder (**101**), enlevant tout le pancréas depuis la portion splénique jusqu'au grand canal excréteur et abouchant ce canal au dehors, constate une absorption du saindoux peu différente, — de 62 à 72 p. 100 des quantités ingérées, — que le produit de sécrétion soit recueilli et enlevé, ou

qu'il soit réintroduit dans le tube digestif par suite du léchage de la fistule.

Ces faits permettent-ils d'accepter, comme le veulent Lombroso et Fleckseder, l'existence d'une action du pancréas par sa simple présence, indépendante de celle qu'il exerce par sa sécrétion externe?

Notons tout d'abord que ces auteurs ne vont pas jusqu'à refuser tout rôle à la sécrétion externe, bien loin de là. Leurs chiffres montrent, en effet, que, lorsqu'ils estiment qu'aucune trace de suc pancréatique ne pénètre plus dans l'intestin, l'absorption a sensiblement baissé, la proportion de graisses rejetées atteignant 30 à 40 p. 100. Si l'on veut bien se rappeler que, lors de la suppression totale du pancréas, on observe, — toujours d'après la méthode qui consiste à calculer l'absorption en déduisant des quantités ingérées les quantités rejetées, — une absorption d'environ 20 p. 100, la suppression simple de la sécrétion externe entraînerait, d'après les chiffres de Lombroso et de Fleckseder, une diminution de 50 p. 100 de la puissance globale du pancréas.

Mais alors, peut-on tout au moins admettre que le pancréas intervient pour la moitié de son action dans l'absorption des graisses, par un mécanisme autre qu'en déversant le suc pancréatique dans l'intestin.

Tout d'abord, il convient de noter que les travaux de Burkhardt (58) sont loin d'apporter une confirmation complète des résultats de Lombroso et de Fleckseder. Burkhardt pratique une ablation partielle, mais très étendue, du pancréas; puis, par une fistule permanente il fait écouler au dehors le suc sécrété par la partie restante. Des Chiens ainsi opérés reçoivent une alimentation contenant 20 à 60 grammes de beurre par jour. S'ils peuvent lécher leur fistule, ils absorbent jusqu'à 79 p. 100 de la graisse ingérée ; s'ils en sont empêchés, le suc étant ainsi définitivement écarté de l'organisme, l'absorption tombe à 13 p. 100.

D'autre part, est-on bien sûr, dans de telles expériences, qu'aucune quantité de suc pancréatique ne s'écoule dans l'intestin? Nullement. Holmberg (*loc. cit.*) conclut, en effet, à la suite d'épreuves sur les propriétés protéolytiques du

contenu intestinal, que le seul procédé permettant sûrement l'éloignement de l'intestin de toute sécrétion du pancréas, c'est l'ablation totale de cet organe.

Mais la quantité si faible de suc pancréatique qui pourrait être déversée dans les expériences de LOMBROSO ou de FLECKSEDER est-elle donc en mesure de jouer un rôle important? Sans aucun doute. HOLMBERG, qui suit l'effet de la disparition du suc sur la composition du chyme, observe qu'après ablation des deux tiers de la glande des phénomènes de compensation se produisent très rapidement par le pancréas lui-même ; bientôt la digestion des graisses reprend un cours presque normal et atteint 88 p. 100 dans le cas du lait. BRUGSCH (**54**) nous apprend également que, dans le cas d'ablation subtotale, lorsqu'il reste un morceau de 2 à 3 centimètres de long sur un demi-centimètre de large, ce morceau possédant un canal excréteur communiquant avec l'intestin, l'absorption des graisses du lait est de 80 p. 100 et qu'elle est assez importante aussi dans le cas de l'huile d'olive.

Sans doute, on a tenté de lever toutes ces objections en montrant que, tant qu'il reste dans l'organisme un morceau de pancréas, même n'ayant plus aucun rapport avec le tube digestif, l'absorption des graisses peut avoir lieu alors qu'elle diminue considérablement dès que l'ablation de la glande est totale. Dans un premier temps, JANSEN (**154, 155**) enlève à des Chiens une partie du pancréas et laisse le *processus uncinatus* qu'il transplante sous la peau. Dans ces conditions, la graisse de Porc se retrouve dans les fèces, à raison de 23,6 à 25,1 p. 100 de la quantité ingérée. Après l'enlèvement total, les quantités rejetées varient de 43 à 70 p. 100. GIGANTE (**118**) obtient des résultats presque identiques.

Mais ici l'opération est faite en deux fois, et il s'écoule un temps prolongé entre les deux interventions : l'animal étudié par JANSEN est dépancréaté partiellement le 12 juillet et totalement le 5 août. Les essais d'absorption ne sont commencés que le 18 juillet. L'objection de HEDON reprend ici sa valeur : une vicariance a pu se produire. Est-elle impossible? Non pas, car LOMBROSO lui-même fait remarquer, au

cours de son étude sur le suc intestinal, que, dans certains cas, « la lipase entérique est capable de pouvoir exercer une action vicariante non indifférente vis-à-vis du suc pancréatique ».

Il convient de noter en outre que, des expériences mêmes de Lombroso, ressort le fait que l'absorption des matières azotées est diminuée dans la même proportion que celle des graisses lors de l'ablation incomplète du pancréas avec écoulement de la sécrétion au dehors : 79,97 p.100 lorsque l'animal peut se lécher, 65,18 et 61,30 lorsqu'il ne le peut pas. Ces diminutions identiques ne montrent-elles pas que les deux processus, — absorption des graisses et absorption des substances azotées, — sont sous la dépendance de la sécrétion externe du pancréas susceptible d'être partiellement compensée par l'intestin. Et, si l'on admet que c'est à la simple présence du pancréas qu'est due l'absorption encore élevée des graisses, lorsque tout le suc s'écoule au dehors, pourquoi ne pas l'admettre aussi dans le cas des matières azotées?

Au total, ce que cette catégorie d'expériences établit d'une manière incontestable, c'est que la suppression de l'écoulement du suc pancréatique dans l'intestin, même s'il reste une quantité de pancréas suffisante pour s'opposer à l'apparition des phénomènes diabétiques, entraîne une diminution considérable de l'absorption des graisses.

Par contre, les faits, bien que fort intéressants, apportés par Lombroso, Fleckseder, Jansen, Gigante, ne nous paraissent pas être de nature à nous faire dès maintenant admettre sans réserve un rôle du pancréas dans l'absorption des graisses autre que celui qu'il joue de par sa sécrétion externe.

c. Ligature ou résection des canaux. — « Si on lie, dit Cl. Bernard, les deux conduits pancréatiques, ou mieux, si on lie le canal pancréatique supérieur en même temps que l'on introduit dans le canal pancréatique inférieur, qui est le plus gros des deux, un tube d'argent, de manière à permettre l'écoulement du suc pancréatique sécrété, et à empêcher ainsi la distension des conduits et leur rupture, on verra, après un temps suffisant, que les vaisseaux chylifères ne se remplissent plus de graisse et conservent un aspect

transparent dû à la lymphe seule » (*Mémoire*, p. 84).

Frerichs (**107**) contesta l'observation de Bernard, en montrant qu'après ligature en masse du pancréas et introduction de lait mélangé de graisse les chylifères sont lactescents. Mais la ligature en masse n'est pas un moyen sûr de s'opposer à l'introduction du suc dans l'intestin ; d'autre part, le temps écoulé entre la ligature et l'expérience était trop faible pour pouvoir affirmer que l'intestin ne contenait pas encore une certaine quantité de suc préalablement sécrété ; enfin le lait était mal choisi, puisque ses graisses sont émulsionnées et paraissent avoir beaucoup moins besoin que d'autres du concours du suc pancréatique pour être absorbées.

Bidder et Schmidt (**30**) font ingérer du beurre à des Chiens et à des Chats auxquels ils ont préalablement ligaturé le canal de Wirsung ; ils voient le canal thoracique rempli de chyle blanc. Mais l'oubli de s'opposer au déversement du suc pancréatique par les canaux accessoires enlève toute valeur à leurs observations.

Herbst (**137**) constate, chez des Lapins à canal pancréatique lié et ayant ingéré du beurre, l'aspect lactescent des chylifères, mais n'échappe à aucune des critiques ci-dessus formulées.

Colin et Berard (*loc. cit.*) ligaturent le canal pancréatique et, quatre à cinq jours après, injectent de l'huile dans l'intestin. On voit, au bout de trois à quatre heures, se produire un chyle blanc opaque. Le même essai ayant permis la même observation sept mois après la ligature, ils concluent que « le fluide pancréatique n'est nécessaire ni à la digestion, ni à l'absorption des matières grasses », conclusion hardie, car, d'une part, ils n'avaient pas lié les canaux accessoires et, d'autre part, comme l'a montré Bernard, une ligature posée sur le canal de Wirsung tombe en très peu de jours, et la communication entre pancréas et intestin se rétablit.

Plus récemment, alors que Visentini (**333**) observe, à la suite de la ligature et de la résection de deux canaux pancréatiques chez le Chien une stéatorrhée évidente qui s'exprime par un rejet dans les matières fécales de 40 à 50 p. 100 de la graisse ingérée, par contre, Lombroso constate une absorption

fort importante de la graisse de Bœuf après ligature des canaux pancréatiques : chez un animal, les quantités rejetées atteignent d'abord 78,8 p. 100, puis s'abaissent à 46,1 et à 22,1 p. 100 des quantités ingérées; chez un autre, elles sont successivement de 15,7 et de 8,1 p. 100 ; chez un troisième, de 24,2 puis de 14,5 p. 100.

Mais, pas plus qu'aucun des autres résultats de même ordre apportés jusqu'ici, ceux de Lombroso ne peuvent échapper à l'objection qu'il s'écoule encore du suc pancréatique dans l'intestin. Les observations récentes de Hess (**141**) et de Sinn renforcent d'ailleurs singulièrement la valeur de cette objection. Hess conclut, en effet, d'une étude anatomique très minutieuse du pancréas, que cette glande possède, non pas comme on le croyait généralement un seul canal accessoire, mais plusieurs. Le pancréas de Chien présente habituellement trois canaux : le canal principal, qui se forme de deux branches; le canal accessoire, qui s'ouvre près du cholédoque, et un troisième situé entre les deux. Très souvent les canaux accessoires communiquent avec le canal principal. Parfois il existe un quatrième canal dans la portion descendante.

On comprend alors, étant données ces constatations, qu'après ligature de deux canaux il y ait encore absorption, et l'on a en outre une explication toute naturelle du fait que cette absorption augmente d'importance au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la date de l'intervention : peu à peu, en effet, le suc s'écoule en quantités de plus en plus grandes par le canal laissé libre.

Hess (**142**) ne s'est d'ailleurs pas contenté de ces observations anatomiques; il montra que la ligature partielle du système canaliculaire modifie fort peu l'absorption des graisses, cette absorption étant considérablement abaissée par la ligature totale. Lorsque la ligature comprend un canal sur deux, trois canaux sur quatre, deux canaux sur trois, l'absorption varie de 96 à 98 p. 100, c'est dire qu'elle est normale ; lorsque tous les canaux sont liés, l'absorption est de 47,3 et 48,4 p. 100. Les faits observés par Sinn (**294**) sont exactement identiques.

Les expériences de Lombroso ne permettent donc pas de

réduire, comme on pourrait être tenté de le faire au premier examen de ses chiffres, à un rôle des plus médiocres, l'intervention de la sécrétion externe du pancréas. Il convient cependant de retenir que, même après ligature complète des canaux, l'absorption peut atteindre 50 p. 100 de la graisse ingérée.

A la vérité, toute cette catégorie de recherches est passible de trois critiques, qu'il est impossible d'écarter simultanément :

La présence de suc pancréatique dans l'intestin si les expériences sont faites trop tôt après la ligature ;

La constitution d'une action vicariante si elles sont faites trop tard ;

L'impossibilité à peu près absolue, malgré ligature ou résection de la totalité des canaux, d'être sûr, après un certain temps, que le suc pancréatique ne pénètre pas dans le duodénum.

Hedon d'une part, Thiroloix de l'autre, ont formulé ces critiques en des termes qui nous paraissent irréfutables :

« Après la ligature des conduits, si la graisse est ingérée trop tôt, on peut toujours dire, pour expliquer un résultat positif, qu'il restait dans l'intestin du suc pancréatique des sécrétions antérieures, et, si les graisses ne sont fournies que plusieurs jours après l'opération, on peut supposer qu'une certaine quantité de suc pancréatique parvenait encore à l'intestin, par suite du relâchement ou même de la chute des ligatures » (Hedon, *loc. cit.*, p. 625).

« Presque toujours, ainsi que l'a montré Cl. Bernard, les canaux ligaturés, réséqués même, finissent par se rétablir.

« Maintes fois, nous avons pu vérifier cette assertion et suivre le processus de guérison. Lorsque, à la résection des canaux faite aussi largement que possible, on joint la séparation des deux organes, intestin et pancréas, dans une assez large étendue, on n'empêche nullement encore le rétablissement des fonctions d'excrétion. A la place des canaux, on aperçoit une cavité kystique bridée en avant et en arrière par des replis péritonéaux adhérents. Cette cavité, qui communique avec les canaux pancréatiques manifestement dilatés, contient les ligatures » (Thiroloix, *loc. cit.*, p. 29).

Nous n'insisterions donc pas davantage sur les essais poursuivis dans ce sens, si nous n'avions vu se reproduire à près de soixante ans d'intervalle, mais avec peut-être plus d'assurance encore, l'affirmation de Bérard et Colin que le suc pancréatique n'est pas intéressé dans l'absorption des graisses. Lemierre, Brulé, Weill et Laudat (**185**) déclarent en effet que leurs expériences leur ont « permis d'affirmer mathématiquement l'existence d'une absorption normale, malgré l'absence du suc pancréatique ». Une telle opinion commande un examen sérieux des résultats expérimentaux sur lesquels elle est appuyée. Quels sont donc les faits apportés par Lemierre, Brulé, Weill et Laudat?

1° Chez deux Chiens normaux ingérant du beurre en quantité non indiquée, la teneur en acides gras du sérum passe de 6,54 avant le repas à 10,30, trois heures après, chez l'un; de 6,75 à 10,07 chez l'autre ;

2° Chez trois Chiens à cholédoque lié, la même recherche décèle une variation de 7,09 à 7,25, de 7,85 à 7,91, de 6,97 à 6,89 ;

3° Chez trois Chiens à canaux pancréatiques réséqués, la même recherche décèle une variation de 6,30 à 9,85, de 6,68 à 10,01, de 7,07 à 7,25.

Ces faits permettent-ils les conclusions formulées par les auteurs?

Les auteurs indiquant qu'ils ont dans tous les cas vérifié l'imperméabilité des canaux pancréatiques et l'absence de canal anormal, considérons comme levée toute objection relative à la possibilité d'un écoulement de suc dans l'intestin. Il est toutefois étrange qu'au cours de leurs autopsies ils n'aient jamais constaté la présence de ce troisième canal, si fréquemment rencontré par Hess et Sinn. L'objection de la vicariance garde, par contre, toute sa valeur. Lors de la ligature des canaux pancréatiques, les essais sont faits, dans deux cas huit jours, dans un cas quinze jours après l'opération.

D'autre part, pour affirmer « mathématiquement », pour employer le terme dont se servent les auteurs, une absorption normale des graisses en l'absence du pancréas, quelle preuve

fallait-il apporter? Que, pour une même quantité de graisse ingérée, l'absorption est quantitativement identique, que le suc s'écoule normalement dans le tube digestif ou que cet écoulement soit supprimé.

La méthode employée ne peut permettre cette preuve. Que donne en effet l'examen du sang? Un chiffre qui résulte de deux phénomènes de sens inverse : l'intensité de l'absorption, la rapidité de la mise en réserve. L'hyperlipémie constatée au cours de la digestion nous donne l'image de la supériorité du premier phénomène sur le second. Si donc, — et dans des conditions d'ailleurs bien précises, — la mesure de l'hyperlipémie peut permettre une représentation de l'intensité relative des phénomènes d'absorption, elle ne peut, en aucune manière, nous donner la valeur absolue de ces phénomènes, et c'est cependant cette valeur qui seule importerait ici.

Une affirmation « mathématique » ne peut résulter de la mesure de l'hyperlipémie; mais ce que cette mesure peut donner, c'est une présomption. Peut-on donc tirer des expériences des auteurs la présomption que le suc pancréatique n'intervient pas et que la bile est le seul agent important de l'absorption? Cette présomption pourrait naître, du fait qu'il y a hyperlipémie, aussi bien en l'absence qu'en présence du suc pancréatique. Malheureusement, ce fait aurait dû être établi sur un même animal, et il n'en est pas ainsi dans les expériences de Lemierre, Brulé, Weill et Laudat. En effets non seulement lorsqu'on passe d'un animal à un autre, la capacité d'absorption intestinale peut notablement varier, mais encore et surtout varie aussi la réaction de l'organisme pour l'introduction d'une même quantité de graisses. Chez des animaux de même poids, de même taille, l'ingestion d'une même quantité de graisse est loin d'être suivie, au bout du même temps, par une même augmentation de la teneur en corps gras du sang, comme nous l'avons fréquemment constaté au cours de nos études sur l'absorption: c'est ainsi que, six heures après l'ingestion de 125 grammes de graisse de Porc, on trouve chez un Chien une augmentation de $0^{gr},186$ d'acides gras par 100 grammes de sang sec; $0^{gr},240$ chez un second ; $0^{gr},383$ chez un troisième. C'est d'ailleurs là un fait

que Bang (15) vient de retrouver tout récemment; il écrit, en effet, après avoir poursuivi des recherches sur l'hyperlipémie provoquée chez le Chien par l'ingestion de beurre, graisse qui est celle employée par les auteurs ; « quelques-uns présentent une plus grande hyperlipémie, d'autres une plus faible, et certains ne réagissent pas au beurre ». On ne saurait donc rapporter, comme le font Lemierre, Brulé, Weill et Laudat, à une intervention expérimentale quelconque ce qui peut n'être tout simplement qu'une caractéristique du sujet étudié.

Les faits observés dans le cas de la ligature du cholédoque sont-ils plus démonstratifs? En aucune manière, car ils se heurtent, eux, à une objection relative au moment des prises. Les auteurs prélèvent le sang trois heures après le repas et ne justifient d'ailleurs pas le choix de ce moment, qui paraît au surplus assez mauvais. Si l'on veut avoir, par le dosage des acides gras du sang, une image de l'importance de l'absorption, il y a intérêt à faire le prélèvement au moment où la grandeur de l'absorption dépasse de beaucoup celle de la mise en réserve. Or, Zawilski, Munk, montrent que c'est dans la sixième heure qui suit le repas que la lymphe est le plus chargée en corps gras; Lattes poursuit des recherches sur le sang entre la cinquième et la septième heure, et nous-mêmes avons établi que le taux le plus élevé des acides gras du sang se rencontre six heures après le repas. Mais il y a plus. Rien ne permet de comparer, fût-ce sur un même animal, ce qui n'est pas le cas, la teneur en acides gras du sang au même moment chez l'animal normal et chez l'animal opéré. En effet, comme nous l'avons indiqué précédemment, Hedon constate, lors de la suppression de l'écoulement biliaire dans l'intestin, une durée de séjour dans l'estomac considérablement augmentée ; parfois, cinq heures après le repas, la presque totalité des aliments est encore dans l'estomac. Qui nous dit alors que l'augmentation en acides gras du sang, nulle après trois heures, n'aurait pas été importante après douze heures ; qui nous dit qu'il n'y a pas simplement retard dans l'absorption et non suppression, ce que toutes les expériences antérieures rendent bien vraisemblable.

En fait, si troublantes qu'apparaissent au premier abord les affirmations de LEMIERRE, BRULÉ, WEILL et LAUDAT, leurs expériences ne nous apportent rien de plus que ce que nous savions déjà : le trouble de l'absorption par la suppression de la bile et la possibilité d'une absorption lors de la suppression du suc pancréatique.

Au total, — et sans prendre parti dans la question de savoir si la présence du pancréas agit par elle-même soit en permettant l'apparition de phénomènes de vicariance, soit par une sorte de sécrétion interne, ce que les faits jusqu'ici apportés ne permettent pas de décider, — un fait demeure incontesté : la suppression de l'écoulement normal de la sécrétion externe du pancréas dans l'intestin entraîne toujours une diminution considérable de l'absorption des graisses.

Bile et suc pancréatique exercent donc tous deux une action de première importance dans l'accomplissement normal de ce phénomène.

§ C. — Action du suc pancréatique sur les graisses.

On pourrait sans doute, comme l'ont fait certains auteurs, s'adresser aux matières fécales, y déterminer les proportions de graisses neutres, d'acides gras et de savons, lorsque la sécrétion pancréatique s'écoule normalement dans l'intestin et lorsqu'elle est supprimée et conclure de la présence ou de l'absence d'acides gras libres et de savons, dans le second cas, à la présence ou à l'absence d'un pouvoir saponifiant du suc pancréatique.

La propriété que possèdent un bon nombre de micro-organismes de dédoubler les corps gras, les observations de ESCHERICH (92) montrant que des bactéries isolées de l'intestin du nourrisson peuvent saponifier les graisses du lait à raison de 62,7 p. 100 pour le *B. coli* et 36,19 p. 100 pour le *B. subtilis*, nous paraissent enlever tout crédit aux conclusions tirées de l'examen des matières fécales. Aussi nous bornerons-nous à examiner ici les propriétés manifestées par le suc pancréatique lors de son action *in vitro* sur les graisses.

En 1834, Eberle (86) observe que le suc pancréatique émulsionne les corps gras. Cl. Bernard (*loc. cit.*), en même temps qu'il mettait en évidence par sa mémorable observation le rôle important du pancréas dans la digestion des graisses, signalait les deux propriétés qui permettent de comprendre ce rôle : le suc émulsionne les graisses, comme l'a vu Eberle, mais en même temps il les saponifie. Lorsqu'une solution de beurre dans l'éther est additionnée de suc pancréatique, elle acquiert rapidement la propriété de rougir la teinture de tournesol. Berthelot (27) confirme cette action saponifiante du suc et la montre s'exerçant sur un glycéride qu'il prépare synthétiquement, la monobutyrine.

Longtemps cette propriété fut contestée. A la vérité, la plupart de ceux qui le firent négligèrent, comme cela fut bien souvent le cas chez les contradicteurs de Bernard, de refaire les expériences exactement dans les conditions précisées. En particulier, dans leur incapacité d'obtenir du suc, ils opérèrent sur des extraits, lesquels, suivant les conditions de préparation, étaient tantôt actifs, tantôt inactifs. Il nous paraît absolument inutile de rappeler de tels travaux. Étant données les différences que nous savons pouvoir exister entre les ferments présents dans le produit de sécrétion normale d'une glande et ceux qu'il est possible d'extraire du tissu de la glande, continuer à signaler, — qu'elles affirment ou qu'elles nient, — les recherches faites sur les macérations, alors qu'il est maintenant et depuis longtemps loisible à tous d'étudier le suc lui-même, ce serait accumuler sans aucun intérêt d'inutiles données bibliographiques. Aussi, écartant délibérément tout travail poursuivi sur le tissu, nous contenterons-nous d'examiner si les études faites sur le suc ont justifié les premières observations de Bernard. Disons-le tout de suite : elles l'ont fait amplement, au delà même de ce que pensait Bernard, qui ne voyait dans la saponification qu'un processus des plus secondaires et sans grand intérêt physiologique.

Trois types de sucs ont été étudiés : du suc pancréatique d'Homme, récolté à l'aide d'une fistule faite soit au cours d'une intervention chirurgicale, soit à la suite d'un traumatisme ; du suc pancréatique d'animal à fistule permanente ;

du suc pancréatique d'animal à fistule temporaire et sécrété soit spontanément, soit en réponse à des injections de sécrétine.

1° **Suc pancréatique d'homme.** — HERTER (139) étudie le suc pancréatique d'un sujet de quarante-sept ans, atteint d'un cancer du duodénum, et dont l'opération a amené la formation d'une fistule du canal de Wirsung. Additionné à de l'huile, ce suc provoque une émulsion immédiate et une acidification rapide. Huit gouttes de suc mises à agir pendant quatre heures à 38°-40° sur 0gr,9 d'huile d'olive neutre libèrent 0gr,1299 d'acide oléique isolé à l'état de sel de plomb.

GLÆSSNER (119) recueille du suc dans des conditions analogues et fait des constatations identiques : 1 centimètre cube agissant à 40° sur 10 centimètres cubes d'huile d'olive libère 24 p. 100 d'acide oléique en vingt-quatre heures.

Au début d'une étude étendue sur les propriétés d'un suc humain, recueilli par suite de la rupture du canal pancréatique par choc, BRADLEY (52) note un pouvoir saponifiant énergique à la fois sur l'huile et le butyrate d'éthyle.

Sur une femme de quarante-sept ans, dont le pancréas a été rompu par un choc, WOHLGEMUTH (350) recueille un suc, lequel, additionné à de l'huile d'olive à raison de 3 centimètres cubes pour 10 centimètres cubes d'une émulsion à 50 p. 100, détermine en vingt-quatre heures, à 38°, la formation d'une acidité neutralisée par 4cc,2 à 6cc,3 de NaOH N/20.

2° **Suc de fistule permanente.** — Il faudrait ici citer tous les travaux de l'école de PAWLOW. BAKBIN (14), LINTWAREW (191), SAWITSCH (281), WALTHER (340) constatent tous le pouvoir saponifiant du suc de fistule permanente chez le Chien, et cela soit sur les graisses naturelles, soit sur la monobutyrine. Ils étudient minutieusement les variations de ce pouvoir sous l'influence des divers excitants de la sécrétion pancréatique.

3° **Suc de fistule temporaire.** — Opérant sur le Lapin, RACHFORD (265) recueille quelques centimètres cubes de sécrétion spontanée. Mis à agir sur de l'huile à la température du

corps, ce suc donne indubitablement naissance à des quantités d'acides gras non négligeables.

La possibilité d'avoir du suc pancréatique facilement et en grande quantité, grâce à la belle découverte de Bayliss et Starling (**18**), permet à de nombreux chercheurs une étude plus commode des ferments. Lœvenhart et Souder (**195**) constatent l'action saponifiante du suc sur l'huile, le butyrate d'éthyle, les acétines. Morel et Terroine (**236**) observent que le ferment saponifiant du suc pancréatique est très actif et étudient sa diminution au cours de sécrétions prolongées : un suc récolté au début d'une sécrétion et mis à agir sur de l'huile d'olive volume à volume à 40° dédouble 30 p. 100 de cette huile en six heures. Lalou (**175**) retrouve des activités de même ordre. Mellanby et Wooley (**224**), ayant assez récemment repris une étude d'ensemble des ferments du suc pancréatique, constatent, au début de leurs recherches sur la stéapsine, que $0^{cc},5$ de suc pancréatique mis à agir sur une émulsion d'huile d'olive à 50 p. 100 donne naissance en une heure à une acidité neutralisée par $3^{cc},8$ de NaOH N/20, c'est-à-dire que la saponification a atteint environ 10 p. 100.

Le suc pancréatique possède donc, à côté du ferment qui hydrolyse l'albumine et de celui qui saccharifie l'amidon, un enzyme très énergique qui saponifie les corps gras. Est-ce à cette propriété qu'il doit le rôle important joué par lui dans l'absorption? C'est là un point qui constitue l'objet de recherches exposées plus loin.

§ D. — Bile.

Tous les physiologistes sont maintenant unanimes à admettre que la bile n'exerce, par elle-même, aucune action sur les graisses neutres : ni émulsion stable, ni solution, ni saponification. En fait, on peut dire avec Lambling (**176**) que « la bile ne peut exercer sur les aliments qu'une action tout à fait négligeable ».

Mais alors comment comprendre son rôle indéniable dans l'absorption des graisses? Par l'existence de deux propriétés

qui viennent, l'une seconder l'action du suc pancréatique et l'autre permettre aux produits formés par l'action du suc de pénétrer dans le torrent circulatoire :

1° La bile multiplie considérablement les propriétés saponifiantes du suc pancréatique ;

2° La bile dissout les produits de la saponification et peut ainsi les transiter à travers la paroi intestinale.

1° **Action de la bile sur la saponification.** — La première observation *in vitro* précise relative à l'action de la bile sur l'intensité de la saponification par le suc pancréatique paraît bien avoir été faite par Rachford (*loc. cit.*). Ayant, comme nous l'avons vu précédemment, recueilli du suc pancréatique chez le Lapin et noté les propriétés saponifiantes de ce suc, Rachford montre en outre que l'addition de bile prélevée dans la vésicule biliaire augmente considérablement la saponification. « De mes expériences, j'infère, écrit-il, que le suc pancréatique doit agir très rapidement dans les conditions favorables qu'il trouve dans le duodénum. Dans quelques-unes de nos expériences faites à la température de la chambre, de bons échantillons de suc pancréatique en présence de bile et d'acide chlorhydrique produisent sur l'huile d'olive neutre 5,5 p. 100 d'acides gras en deux minutes. »

Bruno (**55**), étudiant du suc de fistule permanente de Chien, le trouve peu actif sur l'huile d'amandes douces ; son activité est en moyenne quadruplée lorsqu'il est mélangé à un volume égal de bile.

Glæssner (*loc. cit.*) fait une constatation identique sur du suc pancréatique d'Homme mis à agir sur de l'huile d'olive, soit seul, soit additionné de bile. Alors que, toutes conditions égales d'ailleurs, le pourcentage des acides gras formés est de 22 lors de l'action du suc seul, il atteint 40 dans un mélange d'un volume de suc pour un demi-volume de bile.

Lœvenhart et Souder (*loc. cit.*) observent en outre que cette activation du suc par la bile s'étend à toutes les substances saponifiées : glycérides (huile d'olive, triacétine) ou éthers (butyrate d'éthyle).

La bile exerce donc une action favorisante manifeste sur la saponification des corps gras par le suc pancréatique.

2° **Dissolution des produits formés par saponification.** — Non seulement la bile active la saponification des graisses, mais elle intervient encore, et c'est à ce double rôle qu'elle doit sans aucun doute son importance quantitative dans l'absorption, en dissolvant les produits formés par la saponification.

Marcet (**208**) en effet découvre, en 1858, que la bile possède la propriété remarquable de dissoudre les acides gras en quantités abondantes pour donner un liquide clair. Altmann (**6**) confirme ce fait sans lui apporter cependant l'appui de données quantitatives.

C'est à Moore et ses collaborateurs Parker et Rockwood que revient incontestablement le mérite d'avoir appelé l'attention des physiologistes sur l'importance de cette propriété de la bile.

Moore et Rockwood (**229**, **230**) constatent en effet que la bile de Bœuf, de Chien, de Porc, dissout des quantités notables d'acides gras : ainsi la bile de Bœuf dissout de 4 à 5 p. 100 d'acide oléique, de 2,5 à 4 p. 100 du mélange des acides de la graisse de Porc, de 2,5 à 3 p. 100 des acides de la graisse de Bœuf, de 1,2 à 5 p. 100 des acides de la graisse de Mouton.

Moore et Parker (**228**) établissent ensuite que cette propriété se retrouve dans les sels biliaires, qu'elle est sensibilisée par la présence de lécithine, laquelle est elle-même soluble dans les sels biliaires, alors qu'elle est insoluble dans l'eau. Une solution de sels biliaires à 5 p. 100 dissout 0,5 p. 100 d'acide oléique ; la même solution, mais contenant en outre 1 p. 100 de lécithine, dissout 4 p. 100 d'acide oléique. Des faits analogues se retrouvent pour les acides palmitique et stéarique, ces deux derniers corps étant toutefois moins solubles que l'acide oléique. Moore et Parker signalent un autre fait des plus intéressants : les savons, qui sont très peu solubles dans l'eau et y donnent une solution opalescente, comme celle du glycogène ou de l'amidon, se dissolvent beaucoup mieux dans les sels biliaires et y donnent une solution claire. Il est très vraisemblable que les savons, qui présentent dans l'eau tous les caractères des substances colloïdales (A. Mayer, G. Schæffer et E. Terroine, **221**, **222**), donnent des solutions vraies en présence de sels biliaires. C'est là un fait que

nos recherches (KALABOUKOFF et TERROINE, 159) sur la solubilité de la lécithine dans les sels biliaires, lesquelles confirment entièrement les faits avancés sur ce point par MOORE et PARKER et montrent en outre la transformation des émulsions aqueuses de lécithine en solutions vraies par adjonction de sels biliaires, rend des plus vraisemblables. On comprend tout l'intérêt d'une telle constatation pour la compréhension du mécanisme de l'absorption.

Les recherches, à notre sens si fécondes de MOORE et de ses collaborateurs, laissaient cependant une question fort importante à résoudre : la bile dissout l'acide oléique en proportion notable, mais ne dissout par contre que fort médiocrement les acides palmitique et stéarique. Comment alors se peut faire l'absorption de ces deux corps? C'est ce que les recherches de PFLÜGER (252, 255, 256) nous permettent de comprendre. Non seulement PFLÜGER confirme les données de MOORE et ROCKWOOD, mais il constate en outre deux faits de grande importance :

a. Lorsque la bile a dissous de l'acide oléique, la solution ainsi formée peut à son tour dissoudre des quantités d'acides stéarique et palmitique beaucoup plus élevées que ne pourrait le faire à elle seule la bile présente ;

b. Lorsque la bile est additionnée de carbonate de soude, ou, ce qui au total revient au même, de savon de soude, son pouvoir solvant est considérablement élevé.

Ainsi 100 centimètres cubes de bile additionnés de 100 centimètres cubes de CO^3Na^2 à 1 p. 100 arrivent à faire passer complètement en solution 19gr,17 d'un mélange à poids égaux d'acides oléique et palmitique. La quantité dissoute est de 64,10 p. 100, la quantité transformée en savons de 35,90 p. 100. Dans la partie simplement dissoute, l'acide oléique figure pour 61,74 p. 100, l'acide palmitique pour 38,26 p. 100 ; dans la partie saponifiée, l'acide oléique figure pour 44 p. 100, l'acide palmitique pour 56 p. 100.

D'autres essais nous montrent 100 grammes de bile additionnés d'oléate et de palmitate de soude dissolvent 17gr,109 d'acides gras, dont 34,77 p. 100 d'acide palmitique et 65,25 p. 100 d'acide oléique; agissant sur un mélange d'acides oléique

et stéarique, cette même quantité de bile dissout 20gr,102 d'acides gras, dont 5,95 p. 100 d'acide stéarique et 94,05 p. 100 d'acide oléique.

Ainsi non seulement la bile intensifie la saponification directement, mais encore elle l'accélère par le fait même qu'elle permet l'éloignement des produits de réaction. D'autre part, par suite de son pouvoir de dissoudre acides gras et savons, elle peut véhiculer ainsi ces substances à travers la paroi de l'intestin et assurer leur pénétration dans l'organisme.

Ces actions multiples de la bile peuvent nous permettre de comprendre l'importance que les études *in vivo* nous avaient amenés à assigner à cette sécrétion.

***

L'ensemble des études dont nous avons essayé de grouper les résultats dans cette section de notre travail nous paraît mettre hors de toute contestation le fait que le suc pancréatique, — et accessoirement le suc intestinal, — et la bile sont les agents de transformation qui permettent l'absorption des matières grasses.

Est-ce à dire que tous les problèmes relatifs à la digestion des graisses sont définitivement résolus? Nous ne le croyons pas. L'accord est loin d'être réalisé, en particulier sur le fait que l'absorption a obligatoirement à sa base une transformation en produits solubles. C'est dire par là même que l'accord n'est pas réalisé sur l'importance qu'il convient de reconnaître au pouvoir saponifiant du suc pancréatique. Est-ce là une propriété accessoire permettant la formation de la petite quantité de savons nécessaire à la formation d'une bonne émulsion? Est-ce là au contraire une propriété fondamentale, la transformation en produits solubles étant indispensable pour l'absorption?

C'est précisément en vue d'apporter de nouveaux éléments permettant d'apprécier l'importance de l'action saponifiante du suc que nous avons entrepris les recherches dont l'exposé constitue la section suivante.

SECTION II

SUR LE ROLE DU SUC PANCRÉATIQUE DANS LA DIGESTION ET L'ABSORPTION DES GRAISSES.

Si les physiologistes discutent encore sur l'importance relative de la sécrétion externe du pancréas, si certains d'entre eux attribuent à cette glande une sorte d'action de présence assez mystérieuse sur l'absorption intestinale, cependant la presque unanimité accorde à l'intervention du suc pancréatique un rôle considérable dans la digestion et l'absorption des graisses.

Il ne saurait donc être question de revenir sur la découverte de Bernard, d'apporter de nouveaux arguments pour affirmer le rôle du suc pancréatique. Il paraît également inutile de prolonger un débat sur la valeur relative de la bile et du suc pancréatique; nous avons vu ces deux sécrétions exercer des actions différentes de nature, mais sensiblement équivalentes quantitativement en ce qui regarde l'absorption.

Ce qui importe maintenant, c'est de préciser le rôle du suc pancréatique, le mécanisme de son intervention. Nous savons que ce suc exerce sur les graisses une action double : une action physique, il les émulsionne ; une action chimique, il les saponifie. C'est sur la question du degré d'importance qu'il convient d'attribuer à chacune de ces actions au cours de l'accomplissement normal des processus de digestion que se séparent les chercheurs.

Pour les uns, — et telle était l'opinion de Bernard, — le seul rôle physiologique du suc pancréatique réside uniquement dans sa propriété d'émulsionner les corps gras ; pour d'autres, cette propriété est secondée par le pouvoir saponifiant, la mise en liberté d'acides gras transformés en savons au contact de l'alcali du suc pancréatique aidant à la for-

mation des émulsions et favorisant leur stabilité ; pour d'autres enfin, — et c'est le point de vue qu'a si remarquablement défendu PFLÜGER, — le rôle fondamental du suc pancréatique, c'est le dédoublement des corps gras aboutissant à la formation de produits solubles dans la bile.

Dès maintenant, il nous faut remarquer que cette divergence n'aboutit à rien moins qu'à poser la question de savoir si les processus d'absorption sont les mêmes pour tous les corps ou si, au contraire, il y a pour les graisses une manière distincte de se comporter. En d'autres termes, il s'agit de déterminer si, contrairement à ce qui se passe pour toutes les autres substances alimentaires, — hydrocarbonées et protéiques, — la résorption des corps gras se fait en nature, sans aucune modification chimique, ou bien, au contraire, si elle est précédée, comme c'est la règle, par un dédoublement, une hydrolyse.

En faveur de la théorie de l'émulsion et du passage en nature, qu'invoque-t-on?

1° La formation *in vitro* d'une émulsion stable par agitation d'un corps gras liquide avec le suc pancréatique;

2° La présence dans la lymphe de corps gras neutres et non de produits de dédoublement;

3° La présence, décelée par l'examen histologique, de gouttelettes de corps gras dans les cellules des villosités.

Mais aucun de ces faits n'est démonstratif.

1° L'émulsion, à elle seule, n'est nullement suffisante pour permettre la traversée de la paroi intestinale : des éthers, tels que la lanoline, qui donnent des émulsions parfaites ne sont pas absorbés;

2° La présence de graisses neutres dans la lymphe ne permet pas de repousser la possibilité d'un dédoublement préalable : le dédoublement peut avoir été suivi par une synthèse opérée au cours de la traversée intestinale : on sait, en effet, qu'après ingestion de palmitate de céthyle on retrouve de la tripalmitine dans la lymphe (MUNK et ROSENSTEIN, **240**);

3° On ne peut, à l'heure actuelle, tirer aucune conclusion physiologique ferme des observations histologiques faites sur les corps gras, et cela autant en ce qui concerne l'absorption

que pour tout autre fait relatif au métabolisme des substances grasses. Les procédés dits de fixation, employés par les histologistes, ont toujours, en effet pour résultat une perte considérable des corps gras contenus dans la cellule (A. MAYER et G. SCHÆFFER, 218, 219). Si donc les méthodes histologiques ne nous donnent aucune indication quantitative, elles ne nous fournissent, en outre, que de bien faibles indications qualitatives : aucune ne peut nous permettre de déceler la présence indubitable de graisses neutres à l'exclusion de tous produits de dédoublement, acides gras ou savons. Bien plus, il semble, au contraire, que les procédés habituels de coloration permettent simplement de manifester la présence ou l'absence de liaisons éthyléniques dans les acides gras. Il est donc impossible, avec les réactifs microchimiques utilisés jusqu'ici, d'affirmer qu'une cellule contient des granulations constituées strictement par des graisses neutres à l'exclusion d'acides gras ou de savons.

Au surplus, on peut dire que la doctrine du passage des graisses en nature, résultant de la seule action physique du suc pancréatique, est à peu près abandonnée de tous, tout au moins lorsqu'elle revêt un caractère absolu. Mais quels faits positifs permettent d'établir la nécessité d'une transformation chimique préalable, d'une saponification?

1° Le suc pancréatique agit *in vitro* très énergiquement sur les corps gras. Il ne s'agit pas là d'une action minime, ne mettant en liberté que des traces d'acides aussitôt transformés en savons par combinaison avec les substances alcalines du suc, mais bien d'actions extrêmement énergiques;

2° La saponification s'effectue réellement dans le tube digestif, comme nous l'avons déjà rappelé : après une ingestion de 100 grammes de graisse par un Chien muni d'une fistule jéjunale, les corps gras qui s'écoulent par la fistule contiennent 40 p. 100 d'acides gras libres (LEVITES, 188); après un repas de graisse, on trouve dans la moitié supérieure du duodénum de 47 à 72 p. 100; dans la moitié inférieure, de 51 à 64 p. 100 d'acides gras libres (SAITO, 280);

3° Les corps qui jouissent de propriétés physiques analogues aux graisses, qui peuvent donner des émulsions très

fines, mais ne sont pas transformés en produits plus simples, ne sont pas absorbés : la lanoline (éther de la cholestérine), remarquable par son pouvoir de liaison avec l'eau, mais qui ne peut être saponifiée, n'est pas absorbée (Connstein, 68) ; dans un mélange intime de vaseline et de graisse de Porc, l'absorption porte uniquement sur la graisse, la vaseline est rejetée quantitativement (Henriques et Hansen, 136) ; les hydrocarbures du pétrole qui s'émulsionnent parfaitement en présence d'alcalis dilués, qui sont solubles dans les graisses et les solvants des graisses, qui sont fusibles à la température du corps, ne sont pas absorbés (Bloor, 38) ;

4° Les corps saponifiables qui contiennent des acides gras combinés à des alcools autres que la glycérine ne se retrouvent pas dans la lymphe sous la forme ingérée ; leur combinaison a été détruite, ils ont donc subi une saponification totale : le palmitate de céthyle se retrouve à l'état de tripalmitine (Munk, 238) ; les éthers éthyliques se retrouvent à l'état de triglycérides (Frank, 104) ; les monoglycérides se retrouvent à l'état de triglycérides (Frank et Argyris, 8); le dilaurate de mannite ne présente plus ses propriétés optiques caractéristiques; bien qu'absorbé comme le montre la recherche dans les fèces, il ne l'a donc pas été en nature (Bloor, 39);

5° Enfin, et c'est là un fait particulièrement important, si l'on suit *in vivo*, par des dosages du contenu intestinal, la valeur de l'absorption et l'intensité de la saponification, on s'aperçoit alors que les deux phénomènes varient parallèlement (Levites, Saito).

Ainsi, le suc pancréatique jouerait donc dans l'absorption des graisses un rôle initial, primitif, ayant pour résultat de transformer ces corps en substances solubles dans un autre produit de sécrétion, la bile, comme le soutient Pflüger.

En accord avec les faits relatifs à la digestion et à l'absorption des autres matériaux alimentaires, appuyée par de nombreux faits démonstratifs, cette explication n'a cependant pas encore rallié aujourd'hui l'unanimité des physiologistes. Si la théorie de l'émulsion pure est abandonnée, quelques chercheurs admettent encore, — et l'on retrouve un reflet de cette opinion dans plusieurs traités classiques, — que le pou-

voir saponifiant n'a d'autre résultat que la libération de petites quantités d'acides gras, dont la transformation subséquente en savons favorise l'émulsion.

En conséquence, il nous a paru qu'il n'était pas sans intérêt de reprendre expérimentalement cette question et de rechercher si des arguments démonstratifs nouveaux ne pouvaient être apportés pour ou contre la nécessité d'une saponification préalable des corps gras.

Pour nous, la question se pose ainsi : si la graisse n'est pas absorbée en nature, si une saponification préalable est nécessaire, sinon en totalité, tout au moins pour une part très importante, la facilité de la saponification conditionne l'intensité de l'absorption. Une graisse sera d'autant mieux absorbée qu'elle sera plus facilement attaquée par le suc pancréatique.

Si donc une étude *in vitro* peut mettre en évidence des différences très nettes entre les résistances qu'opposent divers corps gras à l'action saponifiante du suc, des différences de même sens doivent apparaître dans l'étude *in vivo* de la valeur de l'absorption de ces mêmes corps gras.

Cette hypothèse de travail une fois adoptée, notre recherche se subdivisait naturellement en deux parties :

I. Étudier la saponification *in vitro* d'un certain nombre de graisses par le suc pancréatique, rechercher si la vitesse de saponification varie avec la nature des corps gras et, s'il en est ainsi, tenter de déterminer les facteurs qui la font varier;

II. Utilisant les résultats obtenus, administrer aux animaux de l'espèce dont on a étudié le suc, des graisses de digestibilité variée et en suivre l'absorption.

CHAPITRE PREMIER

POUVOIR SAPONIFIANT DU SUC PANCRÉATIQUE VIS-A-VIS DE DIVERSES GRAISSES NEUTRES.

Nous avons successivement étudié :

1° La saponification des glycérides constituant les corps gras les plus fréquemment utilisés dans l'alimentation ;

2° La saponification d'un certain nombre de corps gras neutres naturels, graisses et huiles.

Technique.

La technique de ces recherches est exposée en détail à propos de notre étude sur les conditions d'action de la lipase (section III). Nous n'y insisterons donc pas ici. Rappelons seulement qu'elle consiste à mesurer l'acidité formée par l'action d'une quantité déterminée de suc sur une quantité déterminée de corps gras, la digestion étant poursuivie à 40°, sauf indication contraire.

Lorsqu'on compare des corps gras entre eux, on s'adresse à des quantités équimoléculaires dans le cas des triglycérides, à une même quantité pondérale dans le cas des graisses naturelles.

Les chiffres donnent le pourcentage de substance saponifiée, calculé d'après la quantité d'acide théoriquement libérable dans le cas des glycérides purs, d'après l'indice de saponification dans le cas des graisses naturelles.

Tous les essais ont été poursuivis à l'aide de suc pancréatique de Chien.

§ A. — Saponification des triglycérides.

Les triglycérides de beaucoup les plus fréquents dans les graisses naturelles sont des composés soit des acides gras saturés de la série $C^nH^{2n}O^2$, soit de l'acide oléique. En fait, chez l'animal supérieur, les graisses, sauf celles du lait, sont des mélanges de tripalmitine, de tristéarine et de trioléine. Les graisses du lait présentent, par contre, une richesse beaucoup plus grande en acides gras; elles contiennent, outre de l'acide oléique, des représentants de toute la série des acides gras saturés, depuis l'acide acétique jusqu'à l'acide stéarique. Quant aux huiles et aux graisses végétales qui entrent dans l'alimentation, elles sont également constituées par un mélange de trioléine et de divers glycérides d'acides gras saturés; certaines ne contiennent que les représentants supérieurs de la série; d'autres, telles que l'huile de noix de coco, par exemple, renferment en abondance des corps tels que la trilaurine.

Il était donc indispensable d'étudier la résistance qu'offrait à l'action du suc pancréatique les divers glycérides contenus

dans les graisses et huiles naturelles les plus connues ; aussi l'avons-nous fait en nous adressant tout d'abord à la série des glycérides d'acides gras saturés et ensuite au composé non saturé, la trioléine.

1° **Triglycérides d'acides gras saturés.** — Si l'on soumet à la digestion pancréatique la série des glycérides d'acides gras saturés, on voit, ainsi que cela résulte très nettement des résultats expérimentaux consignés dans le tableau XLVIII, que ces corps sont attaqués avec une vigueur très inégale. Et les différences constatées ne sont pas médiocres : après un même temps de digestion, la saponification de la trilaurine est de douze à vingt fois plus importante que celle de la tristéarine.

TABLEAU XLVIII

Action du suc pancréatique sur la série des triglycérides d'acides gras saturés.

NUMÉRO DES EXPÉRIENCES.	I.	II.	III.	IV.	V.
Durée de l'action	24 heures.	24 heures.	24 heures.	28 heures.	24 heures.
Triacétine	18,8	8,3	21,7	19,3	11,3
Tributyrine	18,4	12,0	22,0	20,6	16,6
Tricaproïne	»	»	21,9	21,4	15 2
Tricapryline	19,7	16,9	24,9	»	15,6
Tricaprinine	»	22,0	28,3	»	22,4
Trilaurine	42,8	26,4	36,8	45,9	30,7
Trimyristine	12,0	16,3	8,9	21,4	24,0
Tripalmitine	4,6	2,4	6,2	3,6	10,0
Tristéarine	2,2	1,4	3,3	1,9	4,3

Dans l'ensemble, la labilité des glycérides de cette série augmente progressivement jusqu'au terme trilaurine, pour diminuer assez rapidement ensuite. Il est curieux de noter que les glycérides de cette série, de beaucoup les plus fréquents et les plus abondants dans les corps gras naturels servant couramment à l'alimentation, — tripalmitine et tristéarine, — sont aussi et de beaucoup les moins facilement attaqués par le suc pancréatique.

2° **La trioléine.** — Il nous a paru intéressant d'étudier la

digestibilité de la trioléine, non pas seule, mais en la comparant au composé correspondant d'acide gras saturé, la tristéarine. Les résultats consignés dans le tableau XLIX montrent une attaque beaucoup plus énergique de la trioléine, Après un même temps d'action et dans les mêmes conditions, nous voyons la saponification de la trioléine atteindre treize fois (expérience I) celle de la tristéarine.

TABLEAU XLIX

Action comparée du suc pancréatique sur la tristéarine et la trioléine.

NUMÉRO DES EXPÉRIENCES.	I.	II.	III.	IV.
Durée de l'action.....	6 heures.	22 heures.	28 heures.	24 heures.
Tristéarine.....	0,9	2,2	1,9	4,3
Trioléine	12,1	14,5	15,8	20,8

De l'ensemble des résultats acquis, se dégage donc le fait d'une labilité très variable des divers triglycérides vis-à-vis du pouvoir saponifiant du suc pancréatique. La trilaurine subit, pendant un même temps de digestion, une saponification dont le taux est environ vingt fois plus élevé que celui de celle subie par la tristéarine, dix fois plus que celui de la tripalmitine, et le double de celui de la trimyristine. D'autre part, le taux de la saponification de la trioléine est de sept à treize fois plus élevé que celui de la tristéarine.

Or, les graisses naturelles présentent quantitativement et qualitativement de grandes différences; quelques-unes d'entre elles (beurre) renferment la totalité des glycérides étudiés; d'autres, quelques-uns seulement, mais dans des proportions extrêmement variables, comme permettent de le voir le point de fusion (d'autant plus élevé qu'est plus abondante la proportion d'acides gras saturés à hauts poids moléculaires) et l'indice d'iode (d'autant plus élevé que la proportion d'acides gras non saturés est plus grande).

Il y avait donc lieu de penser que les différences de nature

et de proportion des glycérides présents dans les graisses naturelles commanderaient des différences correspondantes de digestibilité. Une telle manière de voir obligeait à une étude de l'action du suc pancréatique sur les corps gras naturels.

§ B. — Saponification des graisses naturelles.

Si l'hypothèse que nous venons d'émettre est exacte, l'attaque par le suc pancréatique sera d'autant plus intense que la proportion en trilaurine ou en glycérides très voisins sera plus élevée, et, en comparant les corps gras constitués essentiellement par des acides à hauts poids moléculaires, la digestion sera d'autant plus facile que la teneur en trioléine sera plus grande.

Pour élucider ces questions, nous nous sommes adressés à trois catégories de corps gras : les huiles végétales, les graisses animales, les graisses végétales.

1° **Huiles végétales.** — Si l'on écarte les huiles très nettement siccatives, telles que l'huile de lin, qui contiennent en abondance des glycérides d'acides gras moins saturés que l'acide oléique, la plupart des huiles végétales, celles qui servent à l'alimentation, sont essentiellement des mélanges en proportions très variables de tripalmitine, de tristéarine et de trioléine. Elles se distinguent surtout par la proportion de trioléine manifestée par la valeur de l'indice d'iode. Nous avons donc comparé entre elles quatre huiles, — de noix, d'olive, d'amandes douces et d'œillette, — dont l'une, l'huile de noix, possède un indice d'iode élevé (145). Les trois autres présentent un indice d'iode qui varie de 80 environ (huile d'olive) à 100 environ (huile d'œillette). Il est bien entendu qu'en faisant une telle comparaison nous savons fort bien que nous n'agissons pas sur des mélanges connus ; nous n'ignorons pas en particulier que les variations dans l'indice d'iode ne sont pas dues uniquement à une proportion plus élevée d'acide oléique, mais aussi à la présence d'autres acides gras moins saturés, tels que les acides linoléique, linolénique, etc.

Dans l'ensemble, nous pouvons constater, d'après les ré-

sultats consignés dans le tableau L, que l'huile de noix est toujours la plus attaquée; mais la différence de labilité de ces huiles n'est pas suffisante pour qu'elles puissent être utilisées dans les expériences d'absorption que nous avons en vue.

TABLEAU L

Action du suc pancréatique sur les huiles végétales.

NUMÉRO DES EXPÉRIENCES	I.	II.	III.	IV.
Durée de digestion	22 heures.	21 heures.	7 heures (16°).	22 heures.
Huile de noix.....	27,1	33,0	6,0	27,2
Huile d'olive.....	24,7	30,1	4,5	25,3
Huile d'amandes douces.....	23,7	28,1	3,2	19,5
Huile d'œillette...	24,2	27,7	3,3	20,6

2° Graisses animales. — Sauf le beurre, qui possède une constitution toute spéciale, les graisses animales, tout au moins les graisses des dépôts, sont des mélanges de trioléine, de tripalmitine et de tristéarine. Nous avons choisi une série de ces corps différant entre eux par leur indice d'iode, c'est-à-dire par leur teneur en trioléine, bien qu'ici encore, quoique beaucoup moins que dans le cas des huiles végétales, on ne puisse totalement écarter la présence, parfois signalée, d'autres glycérides (linoléique chez le Bœuf, myristique chez le Porc) : les graisses d'Homme adulte (indice d'iode 70), d'Oie (indice d'iode 68), de Poulet (indice d'iode 66), de Mouton et de Veau (indice d'iode 34-35), de Porc (indice d'iode 60). Étant donnés, en outre, l'intérêt que présente le beurre comme graisse alimentaire et l'avantage de son emploi dans les études d'absorption, par suite de la facilité de son ingestion, nous l'avons ajouté aux graisses précédentes pour en étudier également la digestion.

De l'examen des résultats réunis dans le tableau LI, ressort très nettement une séparation entre deux catégories de graisses : celles à indice d'iode élevé (Homme, Oie, Poulet), celles à indice d'iode faible (Mouton et Veau), les premières étant beaucoup plus facilement attaquées que les secondes.

Dans l'ensemble, le taux de la saponification des graisses à haut indice d'iode est deux fois plus élevé que celui de la saponification des graisses à indice d'iode faible.

TABLEAU LI

Action du suc pancréatique sur les graisses animales.

(Pendant la digestion, les mélanges étaient soumis à une agitation constante.)

NUMÉRO DES EXPÉRIENCES	I.	II.	III.
Durée de l'action	8 heures (20°).	8 heures (25°).	10 heures (18°).
Homme	27,5	»	26,5
Oie	22,6	31,0	26,3
Poulet	15,6	25,1	22,2
Mouton	11,0	17,4	16,4
Veau	9,8	14,6	13,2
Porc	»	14,6	5,2
Beurre	10,0	18,0	16,3

D'autre part, dans chaque groupe, il est également facile de voir que les graisses ayant des indices d'iode très voisins manifestent une manière de se comporter sinon identique, tout au moins très voisine vis-à-vis du suc pancréatique. Pas de différences très nettes, en effet, dans la première catégorie, entre les graisses d'Homme, d'Oie et de Poulet; dans la seconde catégorie, entre les graisses de Mouton et de Veau.

Ces résultats justifient donc notre hypothèse. Il existe cependant une exception inexplicable jusqu'à présent : c'est le cas de la graisse de Porc. Bien que présentant un indice d'iode plus élevé que celui de la graisse de Mouton ou de Veau, elle est cependant beaucoup moins facilement attaquée. Étant donné le point de vue auquel nous nous sommes placés dans ce travail, il n'est pas sans intérêt de faire remarquer dès maintenant que LEVITES recueillant le chyme qui s'écoule par fistule intestinale chez le Chien après un repas gras, constate que ce chyme est toujours beaucoup plus riche en graisse, — ce qui traduit une absorption moindre, — après un repas contenant de la graisse de Porc qu'après l'ingestion d'une même quantité de graisse de Bœuf.

3° **Graisses végétales.** — Nous nous sommes efforcés de faire porter notre choix sur des graisses végétales présentant entre elles de grandes différences de composition. Aussi nous sommes-nous adressés à l'huile de laurier, dont le constituant principal est la trilaurine, mais qui contient en outre une proportion importante de trioléine ; à l'huile de noix de coco, qui contient des proportions très élevées de trilaurine et de trimyristine, à côté de petites quantités de glycérides d'acides gras volatils et de tripalmitine, tristéarine et trioléine ; à l'huile de palme, dont la composition est assez voisine de la précédente, mais dont la teneur en acide palmitique est peut-être plus élevée ; enfin au beurre de cacao, beaucoup plus riche que les précédents en acides gras à poids moléculaires élevés. Ici encore, les résultats consignés dans le tableau LII justifient notre point de vue : l'huile de laurier, constituée essentiellement par les deux glycérides dont nous avons vu la facilité d'attaque par le suc pancréatique, — trilaurine et trioléine, — est de beaucoup la graisse la mieux saponifiée. Par contre, le beurre de cacao, riche en glycérides résistant à l'action du suc pancréatique, est relativement très peu attaqué.

TABLEAU LII

Action du suc pancréatique sur les graisses végétales.

NUMÉRO DES EXPÉRIENCES	I.	II.	III.
Durée de l'action.....	22 heures.	7 heures (16°).	21 heures.
Huile de laurier.....	18,3	4,1	17,4
Huile de noix de coco...	10,4	»	»
Huile de palme.....	6,1	3,9	12,3
Beurre de cacao.....	6,1	3,4	12,7

Nous voyons donc que, parallèlement à leur composition en glycérides, les graisses présentent des différences dans leur digestibilité *in vitro* par le suc pancréatique. A la vérité, un doute peut naître dans l'esprit sur le fait de savoir si les différences observées doivent être directement rapportées à la composition des corps gras ou si elles ne tiennent pas sim-

plement à leur état physique. En effet, une graisse à indice d'iode élevé, c'est en même temps une graisse liquide ou fluide (huiles, graisses d'Oie et d'Homme) ; une graisse indice d'iode faible, c'est en même temps une graisse solide (Mouton, Porc, Bœuf, etc.). Une graisse riche en trilaurine et en trioléine, c'est en même temps une graisse à bas point de fusion (huile de noix de coco, 25°); une graisse riche en glycérides d'acides gras supérieurs, c'est en même temps un corps à point de fusion plus élevé (beurre de cacao, 33°).

N'est-il alors pas plus simple de penser que les différences observées doivent être rapportées aux différences d'état physique que commande la composition et non à la composition chimique elle-même?

4° **Les différences de digestibilité des graisses tiennent-elles à une différence de composition ou à une différence d'état physique?** — Il ne nous paraît pas qu'on soit en droit de rapporter les différences de digestibilité observées à de simples différences d'état physique, et cela pour les raisons suivantes :

1° Bien qu'à 30° toutes les huiles végétales étudiées soient liquides, on n'en observe pas moins des différences nettes de digestibilité (tableau L) ;

2° Bien que les points de fusion de l'huile de laurier et du beurre de cacao soient à peu près identiques (aux environs de 33°), on n'en observe pas moins une grande différence de digestibilité entre ces deux corps (tableau LII) ;

3° Bien que les triglycérides saturés soient tous solides à 40° à partir de la trilaurine, on n'en observe pas moins de grandes différences entre la digestibilité de ce corps et de ses homologues.

Donc, bien que présentant un même état physique, les corps gras peuvent être très différemment attaqués par le suc pancréatique. Mais on peut donner, du fait de l'indépendance de l'état physique, une démonstration plus directe et plus frappante. Si l'on poursuit, en effet, l'étude de l'attaque par le suc pancréatique des graisses végétales, soit à une température où elles sont toutes liquides (40°), soit à une température où elles sont toutes solides (16°), soit à une température où l'une d'elles (huile de noix de coco, point de fusion

environ 25°) est liquide et les autres solides ou à peine fluides, on constate que, dans tous les cas, l'ordre de digestibilité reste le même, ainsi qu'il ressort des chiffres contenus dans le tableau LIII. (A côté des quantités saponifiées, on trouvera l'intensité relative de digestion de chaque graisse par rapport à la digestion du beurre de cacao prise comme unité.)

TABLEAU LIII

Action du suc pancréatique sur les graisses végétales à différentes températures.

NUMÉRO DES EXPÉRIENCES.	I.		II.		III.	
	P. 100 de substance saponifiée.	Intensité relative de la digestion.	P. 100 de substance saponifiée.	Intensité relative de la digestion.	P. 100 de substance saponifiée	Intensité relative de la digestion.
Température	40°.		28°.		10°.	
Huile de laurier	18,3	3,00	25,3	1,9	14,2	2,8
Huile de noix de coco	10,4	1,72	23,3	1,7	12,5	2,4
Huile de palme	6,1	1,00	12,7	1,0	8,7	1,7
Beurre de cacao	6,1	1,00	13,1	1,0	5,1	1,0

Ainsi il nous semble que, dans une série de corps gras, l'intensité relative de la digestion par le suc pancréatique est, avant tout, sous la dépendance de la constitution de ces corps.

Sans doute, la constitution des graisses naturelles, c'est-à-dire en abrégé le rapport des acides gras saturés aux non saturés, le point de fusion et la digestibilité constituent trois séries parallèles, Mais c'est la constitution qui paraît commander directement à la digestibilité, et non par l'intermédiaire de l'état physique qu'elle conditionne.

Cette première partie de notre étude sur ce point établit donc que les graisses peuvent présenter de très grandes différences dans leur résistance vis-à-vis de l'attaque par le suc pancréatique. Ces différences conditionnent-elles des différences de même sens dans l'absorption ? C'est ce que nous allons maintenant examiner.

CHAPITRE II

ABSORPTION DE DIVERSES GRAISSES NEUTRES.

Les résultats auxquels nous venons d'aboutir dans nos recherches sur la digestibilité *in vitro* des graisses par le suc pancréatique nous autorisent-ils à tenter des expériences permettant de répondre à la question posée : la valeur de l'absorption est-elle commandée par l'intensité de la saponification?

Pour que de telles expériences soient possibles, il faut que les différences de digestibilité observées soient suffisamment grandes; or, tel est bien le cas pour certains corps gras. S'il est inutile de comparer entre elles les absorptions des huiles végétales dont la digestibilité varie peu, par contre, la comparaison pourra se poursuivre utilement entre l'huile de laurier et le beurre de cacao, ou bien entre les graisses d'Oie, de Mouton et de Porc. Nous avons, en effet, dans ces cas, observé des variations du simple au double.

Au surplus, toutes les recherches antérieures faites sur l'absorption nous ont précisément appris que des graisses, telles que celles de Porc ou de Mouton, présentaient une absorption relativement faible. Ainsi non seulement les expériences sont possibles, mais encore le rapprochement des travaux antérieurs sur l'absorption avec la recherche actuelle sur la digestion permet de penser que notre hypothèse n'est pas sans fondement.

Mais il ne suffit pas que l'expérience soit possible, que les résultats en paraissent démonstratifs, il faut encore que ces résultats ne laissent place à aucune autre interprétation. Or l'explication souvent donnée de l'absorption, — et cela qu'on accepte l'importance du rôle saponifiant du suc ou qu'on fasse simplement état de sa propriété émulsionnante, — est que ce phénomène est sous la dépendance du point de fusion des corps ingérés. Comme la digestibilité et le point de fusion

varient parallèlement, on pourra donc nous objecter que nous ne sommes pas plus en droit de rapporter les différences d'absorption observées entre les différents corps gras à la digestibilité qu'au point de fusion. C'est là une objection *a priori*, dont il faut reconnaître l'importance. Nous croyons cependant qu'on peut y échapper par le choix des graisses étudiées.

En effet, dans le cas des graisses végétales, l'huile de noix de coco et le beurre de cacao possèdent des points de fusion voisins (respectivement 25° et 33° environ) et doivent être tous deux parfaitement liquides dans l'intestin; leur digestibilité varie cependant du simple au double. Si nous trouvons une différence dans l'absorption de ces deux graisses, n'y aura-t-il pas lieu de penser légitimement qu'elle peut être rapportée à la différence de résistance à la saponification pancréatique ?

D'autre part, dans le cas des graisses animales, nous pouvons précisément utiliser ici l'anomalie signalée dans la digestibilité de la graisse de Porc. Il se trouve, en effet, comme nous l'avons signalé, que la graisse de Mouton, beaucoup moins fusible (49°) que celle de Porc (40°), est cependant mieux attaquée par le suc pancréatique. Ici l'ordre dans lequel les graisses se classeront d'après leur absorption permettra donc de voir s'il est le même ou que l'ordre des points de fusion ou que l'ordre de digestibilité.

Ces différentes considérations commandaient le plan de nos recherches. Nous avons étudié l'intensité de l'absorption sur le Chien, de deux graisses végétales : huile de noix de coco et beurre de cacao ; et de trois graisses animales : Oie, Mouton, Porc.

Technique.

I. — Examen des méthodes employées pour l'étude de l'absorption.

Jusqu'à ce jour, deux méthodes ont été employées ; toutes deux consistent à établir le bilan de la graisse absorbée, en évaluant la différence entre la quantité ingérée et la quantité rejetée soit dans les matières fécales, soit par une fistule intestinale. Tant au point de vue chimique

qu'au point de vue physiologique, elles sont passibles de critiques assez nombreuses.

1° **Critique chimique.** — Nous ne pouvons, bien entendu, nous étendre sur la critique de toutes les méthodes proposées pour le dosage des corps gras, mais ce qu'on peut affirmer à la lumière des travaux de KUMAGAWA-SUTO et de leurs élèves (SHIMIDZU, TAMURA, WATANABE), ainsi que des travaux ultérieurs de BERCZELLER, A. MAYER et G. SCHÆFFER, c'est qu'elles sont toutes défectueuses.

En effet, elles comportent le plus souvent dans un premier temps le desséchage des matières à doser. Or TAMURA (**303**) montre que, dans le cas de la viande, il y a, au cours du desséchement à 100°, une perte de 4,6 p. 100 en dix heures, 12,4 p. 100 en vingt heures, 15,8 p. 100 en trente heures en acides gras ; comment ne pas admettre que cette perte observée dans le cas des tissus ne se produit pas pour les matières fécales ou le chyme ?

Dans un second temps, on pratique un extrait éthéro-alcoolique, et certains auteurs (ABELMANN) considèrent comme graisses la totalité de cet extrait. Or nous savons, d'une part, que l'enlèvement de la presque totalité des corps gras ne peut se faire que par une extraction prolongée par l'alcool bouillant [SHIMIDZU (**293**), WATANABE (**341**)] ; d'autre part, qu'il y a bien d'autres substances solubles dans l'éther et l'alcool que des graisses, des acides gras et des savons. Au surplus, on trouve dans les travaux de HEDON et VILLE (*loc. cit.*) la critique justifiée de la manière de faire qui consiste à comprendre en bloc comme graisses la totalité de l'extrait. Ajoutons que, par suite de l'incertitude des méthodes de séparation des graisses neutres, des acides gras et des savons, à partir de l'extrait éthéré total, on n'obtient pas, ce faisant, une approximation beaucoup meilleure.

Dans une étude des plus minutieuses, INABA (**151**) a d'ailleurs montré toutes les erreurs commises dans le dosage des graisses des matières fécales au moyen de l'extraction éthérée, laquelle laisse une proportion importante de matières grasses, mais en même temps entraîne des substances autres que des graisses.

Seule, la méthode de saponification totale (méthode de KUMAGAWA-SUTO) permettrait d'obtenir la valeur initiale indispensable à connaître avant toute distinction sur la nature des corps gras rejetés : la quantité totale des acides gras présents, indépendamment de la nature des combinaisons dans lesquelles ces acides sont engagés (1). Employée récemment par JANSEN, LOMBROSO ainsi que nous l'avons précédemment indiqué, cette méthode n'a pas, jusqu'ici, été appliquée au problème qui nous préoccupe.

(1) Nous avons laissé de côté, dans cet examen critique, les méthodes dans lesquelles, après avoir récolté le chyme, on dilue, on chauffe et on recueille, après refroidissement, les graisses qui surnagent. Il va de soi qu'il n'y a pas grand compte à tenir des résultats ainsi obtenus.

2° **Critique physiologique.** — *a.* Méthode de récolte des matières fécales. — L'objection principale qu'il y a lieu de faire à cette méthode, c'est la prolongation du séjour des résidus de digestion dans le gros intestin. Rochaix (**268**) signale que, dans certains cas, exceptionnels à la vérité, on a attendu quinze jours avant que l'animal ait rejeté les déchets de son repas d'épreuve. Or, pendant tout ce temps, les micro-organismes agissent, et ils peuvent agir énergiquement sur les corps gras. On sait, en effet, qu'après exclusion totale et du suc pancréatique et de la bile, une part importante des corps gras rejetés se retrouve à l'état d'acides libres. Bien qu'il y ait lieu de tenir compte de l'activité de la lipase intestinale, les conclusions formulées par Hedon et Ville, à savoir que ce « dédoublement des graisses doit être rapporté sans hésitation à une fermentation microbienne », ont gardé toute leur valeur. Mais, si l'on admet que les bactéries du tube digestif peuvent saponifier les corps gras, il y a tout lieu de croire, de plus, que leur action ne s'arrête pas là ; ils peuvent tout aussi bien dégrader complètement les graisses, comme ils le font pour les protéiques ou les hydrates de carbone. La quantité retrouvée dans les matières fécales dépendra donc, pour une part importante, de la durée du séjour dans le gros intestin, et la mesure ainsi obtenue n'a qu'une valeur très relative.

b. Méthode de récolte du chyme par fistule. — Cette seconde méthode est sans conteste de beaucoup supérieure à la précédente ; mais elle présente cependant d'assez sérieux inconvénients. On n'a plus affaire ici à un animal normal, mais à un animal qui nécessite des soins particuliers, une alimentation spéciale. De plus, nous savons que toute atteinte à l'intégrité du tube digestif ou de ses annexes modifie la vitesse de progression du bol alimentaire.

Toutes ces raisons nous ont fait rejeter ces divers procédés.

II. — Technique employée dans nos recherches.

Pour fixer notre technique, il nous faut considérer et la nature des résultats cherchés et les conditions que nous voulons réaliser. Nous n'avons nullement besoin de connaître la *quantité absolue* de graisse absorbée après un repas contenant une quantité déterminée de corps gras ; ce que nous cherchons, c'est une mesure de l'intensité relative de l'absorption de différents corps gras chez un même animal normal. La totalité des graisses à la sortie ne nous intéressant pas dans ce cas, ce qu'il nous fallait trouver, c'était un test de l'intensité de l'absorption au moment même de cette absorption.

Les recherches de Neisser et Brauning (**241**), Hoppe-Seyler (**147**), Lattes (**181**), etc., nous ont amené à penser que nous pouvions déterminer l'intensité de l'absorption par le dosage des corps gras totaux du sang. Il nous reste donc à décrire la technique employée pour ce faire et en justifier les divers points.

1° **Description.** — Chaque série de recherches est pratiquée sur un même animal (Chien), auquel on fait ingérer des repas contenant une même quantité de graisses variées. Cette ingestion représente une première difficulté, bien que la quantité de corps gras administrés soit toujours de l'ordre de celle que l'animal ingère spontanément (30 à 125 grammes), et bien que le Chien soit assez avide de corps gras ; cependant, ces animaux manifestent parfois une certaine répugnance pour des corps tels que l'huile de noix de coco, le beurre de cacao ou la graisse d'Oie. Pour faciliter l'ingestion, nous avons eu recours à différents procédés. Tout d'abord, et cela était d'ailleurs commandé par la nécessité d'avoir un animal à jeun, l'animal ne reçoit que de l'eau pendant les trente-six à quarante-huit heures qui précèdent l'expérience. Puis, suivant le goût de l'animal, les corps gras lui sont offerts sous des formes variées : ou bien additionnés à une pâtée épaisse de pain et de bouillon, ou bien incorporés dans des gâteaux de farine très sucrés, ou bien encore, dans le cas des graisses animales, administrés sous forme de hachis où la graisse est mélangée avec une quantité assez abondante de viande maigre. Dans ce dernier cas, on dose sur un échantillon les acides gras, afin de déterminer la quantité de hachis que l'animal doit ingérer. En tout cas, dans toutes les expériences d'une même série, le mode d'ingestion est le même, ainsi que le volume total du repas, afin d'éliminer autant que possible les différences dans la durée de l'évacuation gastrique.

Pour déterminer la valeur de l'absorption, nous faisons le dosage des acides gras totaux du sang sur deux prises, l'une faite à jeun, l'autre de cinq heures et demie à six heures après le repas. Afin de conserver l'animal en parfait état de santé, tout en ayant du sang central, le sang est récolté par ponction dans le ventricule gauche. Pour cela, on introduit dans la région de la pointe du cœur, à travers la paroi thoracique, une aiguille qui pénètre dans la cavité ventriculaire, et avec une seringue on aspire doucement 20 centimètres cubes de sang environ ; seringue et aiguille ont été préalablement rincées avec une solution saturée de fluorure ou d'oxalate de soude. C'est là une procédé extrêmement simple, très rapide, auquel le plus souvent l'animal se prête fort bien et qui peut être, sans aucun inconvénient, répété un très grand nombre de fois. Le sang recueilli est immédiatement vidé dans un flacon taré ; on pèse aussitôt et on ajoute un grand excès d'alcool à 95° (5 volumes environ). Une petite partie du sang (1 centimètre cube environ) sert à la détermination du poids sec.

Le dosage des acides gras totaux du sang est fait par saponification après extraction alcoolique (méthode de Kumagawa-Suto, modifiée par Shimidzu). Dans la première série d'expériences, on s'est contenté de déterminer la valeur de l'extrait total dans l'éther de pétrole. On sait que cet extrait contient à la fois la totalité des acides gras et l'insaponifiable. Dans les séries suivantes, on a dosé dans l'extrait total la cholestérine par la méthode de Windaus. Le chiffre d'acides gras est alors

donné par différence (procédé de A. Mayer et G. Schæffer) (Voir p. 14 et 15).

2° **Justification de la technique.** — *a.* Partie chimique. — Il nous paraît inutile d'apporter une justification nouvelle aux méthodes employées; elles ont été en effet soigneusement établies et vérifiées [A. Mayer et G. Schæffer (**211**), Grimbert et Laudat (**123**)]. Les ayant cependant simplifiées sur un point, nous devons insister sur ce point.

Dans l'ensemble, la méthode comprend deux temps principaux : 1° une extraction alcoolique ; 2° une saponification de l'extrait et du résidu. Or, le traitement du résidu d'extraction est très pénible; il nécessite une grosse quantité d'éther absolu; il allonge et alourdit considérablement les opérations; nous l'avons supprimé, nous en tenant au traitement de l'extrait alcoolique, l'extraction étant prolongée pendant huit heures au moins. On sait d'ailleurs que les quantités non extraites sont extrêmement faibles ; aussi bien les essais ci-dessous montrent qu'elles sont négligeables dans nos expériences.

	Essai I.	Essai II.	Essai III.
Poids des acides gras de l'extrait alcoolique....	0,137	0,1105	0,2325
Poids des acides gras contenus dans le résidu..	0,002	0,0005	0,0055
Poids total.....	0,139	0,1110	0,2380
Pourcentage des acides gras du résidu par rapport au poids total.....	1,4	0,4	2,3

b. Partie physiologique. — α. *Prise du sang.* — Le procédé employé ne peut soulever aucune objection. Il ne nécessite ni opération, ni anesthésie, ni contention, et ne provoque aucun trouble.

β. *Possibilité de comparer les expériences faites en série sur un même animal.* — Pour pouvoir comparer l'intensité d'absorption des différentes graisses, nous avons déterminé dans chaque cas l'augmentation de la teneur en acides gras du sang après le repas par rapport à la prise initiale faite à jeun. Ainsi on donne à l'animal un repas contenant une quantité déterminée de graisse de Porc, par exemple, puis, quelques jours après, on répète la même expérience avec de la graisse d'Oie. La comparaison des augmentations dans chaque cas indiquait quelle était la graisse la mieux absorbée. Mais, pour que l'expérience soit valable, il est évident que l'animal expérimenté doit rester comparable à lui-même pendant quelque temps, c'est-à-dire que, après un même repas contenant une même quantité d'un même corps gras, il doit présenter une augmentation de la teneur en corps gras de son sang, non pas identique, bien entendu, mais sensiblement de même ordre. L'examen de nos résultats montrera qu'il en est bien ainsi ; mais nous pouvons dès maintenant donner la justification d'une certaine permanence du pouvoir d'absorption chez un même animal.

A un même Chien, en parfait état de santé, on fait ingérer à deux se-

maines de distance un repas contenant 125 grammes de graisse de Porc ; les chiffres ci-dessous montrent la constance des résultats :

	Teneur en acides gras de 100 gr. de sang sec.	
	3 juin 1913.	10 juin 1913.
A jeun	1,598	1,726
Six heures après le repas	1,838	2,018
Augmentation	0,240	0,292

Nous avons donc la possibilité de comparer, sur un même animal, l'absorption de différents corps gras. Bien entendu, il va de soi que nous ne pourrons tirer de conclusions valables que si les écarts sont importants, s'ils dépassent ceux que nous venons d'observer pour un même corps gras, si le sens de ces écarts est constant.

En outre, pour éviter dans la capacité d'absorption des différences qui se produiraient infailliblement à la longue, nous avons toujours réalisé les expériences d'une même série dans le plus court intervalle de temps possible.

γ. *Moment des prises.* — Nous avons vu, dans la description de notre technique, que la seconde prise de sang est faite de cinq heures et demie à six heures après le repas. Le choix de ce moment, que rien n'impose *a priori*, doit être justifié.

En principe, il serait évidemment préférable de suivre, par des prises assez fréquemment répétées, la marche de l'absorption pendant dix-huit à vingt-quatre heures après le repas ; mais le travail deviendrait extrêmement pénible. En ce qui concerne le choix de la sixième heure, on peut tout d'abord faire observer en sa faveur que c'est à ce moment que la lymphe est plus chargée en corps gras (Zawilsky, Munk) et que les recherches sur le sang faites par Lattes l'ont été entre la cinquième et la septième heure.

Nous n'avons pas voulu nous en tenir à ces indications, parce qu'elles n'étaient pas suffisammment précises, parce que rien ne prouvait que la teneur en graisses du sang atteignait son maximum pendant la sixième heure, quelle que soit la graisse ingérée. Nous avons donc fait sur ce point précis des expériences dans lesquelles nous avons suivi, dans le sang, la marche de l'absorption des corps gras après ingestion de graisses de Porc, de Mouton, d'huile de noix de coco. On trouvera les résultats réunis dans le tableau LIV.

TABLEAU LIV

Variations de la teneur du sang en corps gras au cours de l'absorption de graisses variées.

Expérience I. Ingestion d'un repas contenant 30 gr. d'huile de noix de coco.		Expérience II. Ingestion d'un repas contenant 125 gr. de graisse de Porc.		Expérience III. Ingestion d'un repas contenant 125 gr. de graisse de Mouton.	
Moment des prises.	Teneur en extrait total par 1 000 gr. de sang.	Moment des prises.	Teneur en acides gras totaux par 1 000 gr. de sang.	Moment des prises.	Teneur en acides gras totaux par 1 000 gr. de sang.
A jeun.....	4,09	A jeun.....	3,653	A jeun.....	3,941
2h.45 ap. repas.	4,17	3 h. après repas.	3,690	3 h. 10 ap. rep.	4,427
5 h. —	4,82	6 h. —	4,036	6 h. 10 —	5,113
9 h. —	4,31	9 h. —	3,962	10 h. 10 —	3,827
23 h. —	4,18	10 h. 45 —	3,879	25 h. 30 —	4,078
		25 h. 45 —	3,379		

Ces expériences nous montrent que c'est toujours au cours de la sixième heure qui suit le repas que le sang présente sa teneur maximale en acides gras. Mais, en dehors de la justification qu'elles nous apportent, elles présentent d'autres résultats intéressants. Elles établissent en effet que, si l'intensité de l'absorption varie avec la nature des graisses la marche est très semblable, l'augmentation de la teneur en acides gras du sang, généralement lente entre le repas et la troisième heure, est plus rapide entre la troisième et la sixième heure; puis, à ce moment, il y a décroissance plus ou moins lente et retour à un point voisin de la valeur initiale (1).

A l'aide de la technique ci-dessus décrite, nous avons fait six séries d'expériences, dont on trouvera les résultats dans les tableaux LV, LVI, LVII, LVIII et LIX.

(1) On comprendra tout l'intérêt que présente pour nous, pour la signification des résultats qui seront consignés plus loin, la confirmation de notre manière d'opérer, en ce qui regarde le moment des prises, qui se dégage des travaux de Bloor (40, 41). Bloor reprend en effet l'étude de divers points relatifs à l'absorption des graisses par la mesure de la teneur du sang en acides gras. Les courbes montrant la variation du taux du sang en acides gras, après un repas de graisse, établissent nettement que c'est au cours de la sixième heure que le sang est le plus riche en corps gras. Elles montrent, d'ailleurs, le retour à l'état initial dans des intervalles de temps très voisins des nôtres.

TABLEAU LV (Série I).

[Les valeurs représentent les teneurs en extrait total dans l'éther de pétrole (acides gras + cholestérine), calculées pour 1·000 grammes de sang frais.]

	Exp. I.	Exp. II.	Exp. III.	Exp. IV.
Graisse ingérée.	Mouton.	Oie.	Beurre de cacao.	Huile de noix de coco.
Teneur en extrait total du sang de l'animal à jeun.....	4,59	4,21	4,19	4,09
Teneur en extrait total du sang 5 h. 30 après un repas comportant 30 grammes de graisse...	4,71	5,08	4,55	4,82
Augmentation.....	0,12	0,87	0,36	0,73

TABLEAU LVI (Série II).

(Les valeurs représentent les teneurs en acides calculées pour 1000 grammes de sang frais.)

	Exp. I.	Exp. II.	Exp. III.	Exp. IV.
Graisse ingérée.	Mouton.	Oie.	Beurre de cacao.	Huile de noix de coco.
Teneur en acides gras totaux du sang de l'animal à jeun.....	4,51	3,108	3,26	3,98
Teneur en acides gras totaux du sang 5 h. 30 après un repas comportant 50 grammes de graisse.....	4,80	3,814	3,50	4,06
Augmentation.....	0,29	0,706	0,24	0,68

TABLEAU LVII (Série III).

(Les valeurs représentent les teneurs en acides gras fixes rapportées à 100 grammes de sang sec.)

	Exp. I.	Exp. II.	Exp. III.	Exp. IV.
Graisse ingérée.	Mouton.	Oie.	Beurre de cacao.	Huile de noix de coco.
Teneur en acides gras totaux du sang de l'animal à jeun.....	1,301	1,261	1,619	1,231
Teneur en acides gras totaux du sang 5 h. 30 après un repas comportant 100 grammes de graisse.	1,683	1,745	1,807	1,494
Augmentation.....	0,382	0,484	0,188	0,263

TABLEAU LVIII (Série IV).

(Mêmes indications que pour la série III.)

	Exp. I.	Exp. II.	Exp. III.
Graisse ingérée.	Porc.	Mouton.	Oie.
Teneur en acides gras totaux du sang de l'animal à jeun.....	1,646	1,605	1,169
Teneur en acides gras totaux du sang 6 heures après un repas comportant 125 grammes de graisse.....	1,832	1,955	2,231
Augmentation.....	0,186	0,350	1,062

TABLEAU LIX (Séries V et VI).

(Les valeurs représentent les teneurs en acides gras. Elles sont rapportées à 100 grammes de sang sec dans la série V ; à 1000 grammes de sang frais dans la série VI.)

	Exp. I.	Exp. II.	Exp. I.	Exp. II.
Graisse ingérée.	Porc.	Mouton.	Porc.	Mouton.
Teneur en acides gras totaux de l'animal à jeun.....	1,598	1,554	3,653	3,941
Teneur en acides gras totaux du sang 6 heures après un repas comportant 125 grammes de graisse.....	1,838	1,843	4,036	5,113
Augmentation.....	0,240	0,289	0,383	1,172

Nos résultats expérimentaux nous permettent-ils une réponse précise à la question posée? L'ordre dans lequel les graisses se classent d'après l'intensité de leur absorption est-il le même que celui dans lequel elles se classent d'après l'intensité de leur saponification *in vitro* par le suc pancréatique?

Rappelons que, lors de l'attaque *in vitro*, l'huile de noix de coco était digérée environ deux fois plus vite que le beurre de cacao ; les graisses animales étudiées se classaient dans l'ordre suivant : Oie, Mouton, Porc.

TABLEAU LX

Augmentation de la teneur en acides gras du sang au cours de l'absorption de graisses variées.

QUANTITÉ de graisse ingérée.	PORC.	MOUTON.	OIE.	BEURRE de cacao.	HUILE de noix de coco.
1re série : 30 gr.....	»	0,120	0,870	0,360	0,730
2e série : 50 gr.....	»	0,290	0,706	0,240	0,680
3e série : 100 gr.....	»	0,382	0,484	0,188	0,263
4e série : 125 gr.....	0,186	0,350	1,062	»	»
5e série : 125 gr.....	0,240	0,289	»	»	»
6e série : 125 gr.....	0,383	1,172	»	»	»

Si l'on veut bien examiner l'ensemble de nos résultats résumés dans le tableau LX, on constatera que les expériences sur l'absorption donnent le même classement. On verra, en outre, que le rapport entre les graisses de Porc et de Mouton est le même pour l'absorption que pour la digestibilité et en sens inverse des points de fusion.

Ainsi donc, nous nous croyons en droit de conclure que le pouvoir saponifiant du suc pancréatique commande l'absorption.

***

Les résultats que nous venons d'exposer et qui nous portent à admettre un parallélisme entre l'intensité d'absorption de diverses graisses, d'une part, et la résistance que ces mêmes graisses offrent à la saponification par le suc étudié *in vitro*, d'autre part, constituent, surtout si l'on veut bien les rapprocher des faits acquis par Levites à l'aide d'une méthode expérimentale toute différente, un nouvel argument qui ne nous paraît pas sans valeur en faveur de la thèse qui veut que les corps gras ne soient pas absorbés en nature, mais soient, au contraire, au moins pour une part importante, préalablement saponifiés.

Bien entendu, il ne s'agit pas pour nous de conclure que le suc pancréatique est le seul agent nécessaire à l'absorption des corps gras, et nous ne remettons nullement en question le rôle de premier ordre joué par la bile dans ce phénomène. Mais la lipase pancréatique, activée d'ailleurs par la bile, nous paraît jouer un rôle chimique primitif et la bile un rôle physico-chimique secondaire, non comme importance, mais dans le temps.

En d'autres termes, ces recherches nous paraissent renforcer la manière de voir déjà si bien défendue par Pflüger, à savoir que le suc pancréatique transforme les graisses en corps solubles dans la bile. On comprend ainsi que cette transformation commande à la valeur de l'absorption.

SECTION III

LA LIPASE PANCRÉATIQUE.

La saponification des corps gras est une opération primitive nécessaire pour l'absorption de tous ceux de ces corps qui ne sont pas solubles dans la bile : telle est la conclusion que l'analyse des phénomènes de digestion et d'absorption nous a amenés à formuler. Nous avons établi, d'autre part, que, si l'on rencontre dans le tube digestif des ferments saponifiants qui n'y sont pas déversés par le pancréas, s'il existe en particulier et sans aucun doute une lipase intestinale, ces ferments sont peu énergiques, qu'en fait c'est au suc pancréatique qu'appartient en propre le rôle de saponifier les corps gras. Une étude approfondie de la lipase pancréatique s'impose donc. On verra d'ailleurs, au cours de l'exposé même de nos recherches, combien peu de données ont été antérieurement apportées, — en dehors de l'action activante de la bile depuis longtemps connue, — sur les propriétés et les conditions d'action de ce ferment.

Trois questions principales peuvent être envisagées dans l'étude d'un ferment :

Ou bien ne retenant que la qualité d'agent catalytique et laissant de côté son origine biologique, on fait une étude physico-chimique de la réaction qu'il active, on détermine l'ordre de cette réaction, on recherche la loi d'action qui la caractérise. C'est à ce type d'études que se rattachent les recherches de V. Henri (132), sur l'invertine, l'émulsine, l'amylase ; Ch. Philoche (257) sur l'amylase et la maltase, etc...

Ou bien, s'attachant au fait que cet agent catalytique, lors de son action normale dans l'organisme, n'agit pas seul, mais est soumis à tout un ensemble de conditions, on examine l'influence de ces conditions sur la marche de l'action diastasique. C'est une telle étude, — analyse des conditions physio-

logiques d'action d'un ferment, — poursuivie partiellement au moins sur les propriétés saccharifiantes du suc pancréatique, qui nous a permis de mettre en évidence la maltase de ce suc (H. Bierry et E.-F. Terroine, 35, 36); la protection qu'apporte à l'amylase, contre le pouvoir destructeur de la trypsine, la digestion simultanée de l'albumine; l'action activante énergique qu'exerce sur la saccharification les acides aminés produits de dégradation des protéiques, normalement présents dans l'intestin (E.-F. Terroine et J. Veill, 322).

Ou bien enfin, frappé du fait qu'un ferment est un agent catalytique à action assez restreinte, qui peut faire un choix, et parfois un choix très fin, entre des substances de constitution voisine, attaquant les unes, inerte vis-à-vis des autres, on recherche quelle est l'étendue d'action de ce ferment, quels corps il hydrolyse et ceux qui résistent à son atteinte.

Par là même, comme il existe dans les organismes et dans les organes des familles de ferments, on s'efforce de caractériser chacun d'eux à l'intérieur d'une même famille, et l'on acquiert ainsi d'importantes données sur le rôle physiologique que peut jouer le ferment considéré. Ce sont des recherches de cette nature qu'a poursuivies Bierry (31) et qui lui ont permis, par exemple, d'établir la différence qui sépare la lactase des Mammifères de celle du suc gastro-intestinal d'Escargot, la première n'attaquant que le lactose, la seconde étendant son action à des corps tels que l'acide lactobionique et la lactosazone.

Disons tout de suite que nous avons délibérément délaissé le premier groupe de recherches. Désireux avant tout de poursuivre l'analyse des conditions physiologiques d'action de la lipase, nous n'avons pas voulu introduire dans ce travail des études purement physico-chimiques qu'une telle analyse ne commandait pas nécessairement. Sans doute, on trouvera plus loin quelques indications relatives à l'influence de la concentration de la substance à dédoubler sur la vitesse de réaction, données préalables indispensables à toute étude sur la nature de la réaction elle-même, mais qui ont été précisées bien plutôt pour établir la technique de nos recherches

ultérieures que pour préluder à une étude physico-chimique pure de la lipase.

Ce que nous avons voulu, c'est :

D'une part, préciser la nature et l'importance des conditions qui président à l'action normale du suc pancréatique sur le contenu intestinal;

D'autre part, caractériser biochiquement la lipase pancréatique en déterminant l'extension de son pouvoir sur tous les corps à fonction éther, et, si des différences sont constatées, essayer d'en préciser les causes.

Deux chapitres bien distincts correspondront à ces deux groupes de préoccupations.

Le premier, consacré aux conditions d'action de la lipase, portera sur l'étude successive des divers facteurs extérieurs au ferment lui-même et qui peuvent aider ou entraver son action : température, réaction du milieu, présence d'autres produits de sécrétion, etc., etc.

Le second étudiera la variation du pouvoir saponifiant lorsque, s'adressant toujours à des corps à fonction éther, on fait varier tantôt le radical acide, tantôt le radical alcool, soit en élevant le poids moléculaire dans une même série, soit en modifiant simplement la structure de la chaîne, soit en introduisant des fonctions variées. Les résultats obtenus comparés à ceux que donne l'intervention d'autres agents catalytiques, comme l'acide chlorhydrique ou l'extrait hépatique, nous permettront de caractériser la lipase pancréatique.

Technique.

Toutes ces études ont été exécutées d'après un même plan général : on fait agir sur des corps gras du suc pancréatique soit seul, soit additionné des éléments dont on recherche l'action, et on détermine l'intensité de la saponification par le dosage de l'acidité formée.

Il convient donc, avant de passer à l'exposé des résultats, de préciser ici les techniques employées et, le cas échéant, de les justifier.

Plusieurs points doivent être successivement envisagés :

1° Le mode d'obtention du suc pancréatique et la démonstration que le suc utilisé jouit de toutes les propriétés du suc naturel ;

2° La nature des substances sur lesquelles l'action du suc s'exerce ;

3° La technique des expériences de saponification ;
4° La méthode d'évaluation des quantités saponifiées ;
5° La présentation des résultats.

1° **Mode d'obtention du suc et ses propriétés.** — *a.* Mode d'obtention. — Le suc pancréatique employé dans toutes nos recherches est le suc de Chien recueilli par cathétérisme du canal de Wirsung et dont la sécrétion est provoquée par des injections répétées de sécrétine.

Une demi-heure après avoir reçu une injection sous-cutanée de chlorhydrate de morphine à raison de 1 centigramme par kilogramme de poids du corps, l'animal est anesthésié à l'aide de chloroforme et placé sur une gouttière de Cl. Bernard, couché sur le dos. On fait une incision de la peau le long de la ligne médiane de l'abdomen, commençant à trois travers de doigt du sternum et s'étendant sur 8 à 10 centimètres; puis on incise les muscles abdominaux sur la même longueur, le long de la ligne blanche ; grâce à cette incision, l'anse duodénale qui abrite le pancréas est alors amenée au dehors, et deux fils sont passés sous le canal de Wirsung. On incise ensuite ce canal en bec de flûte, à l'aide de ciseaux flambés, et on introduit une canule stérilisée munie de son mandrin. Les deux fils préalablement passés permettent la fixation de la canule dans le canal. Afin d'éviter que la canule ne fasse un coude avec le canal, on la fixe à la paroi de l'intestin, dans la direction voulue, par un point de suture assez lâche. Enfin on fixe l'intestin lui-même, pour éviter qu'il ne disparaisse dans la cavité abdominale, par deux points de suture à la paroi abdominale, et on referme la plaie de telle manière que la canule seule apparaisse au dehors. Lorsque l'opération est conduite sans incident, il apparaît à peine quelques gouttes de sang. On couche l'animal sur le côté droit, on découvre la veine saphène gauche et on y introduit une canule.

On injecte alors dans la saphène 20 centimètres cubes d'une solution de sécrétine préparée : soit par macération pendant vingt-quatre heures de muqueuse duodénale de Chien, de Porc ou de Bœuf dans une solution d'acide chlorhydrique à 4 p. 1 000, puis neutralisation par la soude diluée, ébullition et filtration ; soit par simple ébullition de la muqueuse finement broyée dans cinq fois son volume de solution de chlorure de sodium à 8 p. 1 000.

On retire le mandrin de la canule pancréatique, et, quelques secondes après l'injection de sécrétine, l'animal ayant accompli le plus souvent deux ou trois inspirations profondes, le suc apparaît à l'extrémité de la canule. On laisse écouler les premières gouttes très visqueuses, qui peuvent contenir des cellules ou des débris cellulaires. Ensuite, on fixe sur la canule un tube de caoutchouc raccordé, d'autre part, à un tube de verre qui traverse le bouchon de coton d'une fiole d'Erlenmeyer, l'ensemble du dispositif étant stérile.

Dès que le suc cesse de s'écouler, une nouvelle injection provoque à

nouveau la sécrétion. Lorsque la fiole d'Erlenmeyer est remplie, on soude à la lampe le tube de verre qui servait à l'introduction du suc, et on laisse le tout à la glacière jusqu'au moment de l'emploi. Du suc ainsi recueilli s'est conservé stérile pendant plusieurs mois.

b. Propriétés. — Le premier point à fixer était de savoir s'il existait entre les sucs pancréatiques recueillis chez divers sujets des différences profondes. Nous avons donc déterminé sur un certain nombre de sucs les deux facteurs les plus importants dans la question qui nous préoccupe : d'une part l'alcalinité qui commande l'intensité du pouvoir émulsifiant, d'autre part le pouvoir lipolytique.

Bierry (**32**) a signalé que l'alcalinité n'était pas la même chez différents sujets. Nous avons voulu préciser la grandeur des différences. La méthode de dosage employée est celle indiquée par Bierry ; elle consiste à ajouter au suc un excès d'acide sulfurique titré, à porter le mélange à l'ébullition et à doser ensuite l'excès d'acide sulfurique par la soude en présence de phénolphtaléine. On trouvera ci-dessous les valeurs observées chez six animaux sur des sucs de début de sécrétion :

Numéro des animaux.	Concentration en CO^3Na^2.
I	N/8
II	N/9,2
III	N/9,6
IV	N/7,1
V	N/7,1
VI	N/9,6

Pour déterminer le pouvoir lipolytique des sucs, nous avons ajouté à des échantillons de 5 centimètres cubes, 5 centimètres cubes d'huile d'olive. Les mélanges placés au thermostat à 35° sont fréquemment agités ; après six heures de digestion, on dose l'acidité formée.

Si l'on compare différents Chiens, pour des conditions expérimentales identiques, on constate que la propriété lipolytique du suc qui s'écoule après la première injection de sécrétine varie considérablement d'intensité d'un sujet à un autre, ainsi qu'on peut le voir des chiffres ci-dessous :

Numéro des animaux.	Acidité dosée en NaOH N/20.
I	73,7
II	100,0
III	68,7
IV	45,5
V	83,3

Le simple examen des chiffres montre donc que, soit en ce qui regarde l'alcalinité, soit en ce qui regarde le pouvoir lipolytique, des différences

quantitatives profondes séparent les sucs récoltés sur des sujets différents.

Il n'y a donc pas, au point de vue quantitatif bien entendu, un suc, mais des sucs pancréatiques. Comme conséquence, une expérience comportant des séries de mélanges ne devra faire appel qu'à un suc de même provenance. Le suc d'un animal ne saurait servir de témoin pour celui d'un autre.

D'autre part, on sait que les sécrétions provoquées par des injections répétées de sécrétine peuvent être de fort longue durée et donner des quantités considérables de suc (Lalou, **175**). Il y avait donc lieu de se demander si le suc conserve ses propriétés caractéristiques au cours de sécrétions prolongées, ou si, au contraire, il tend à s'éloigner d'un suc normal. Ici encore, nous avons fait porter notre examen sur l'alcalinité et sur le pouvoir lipolytique. Les résultats sont consignés dans le tableau LXI.

TABLEAU LXI

Variations de l'alcalinité et du pouvoir lipolytique du suc pancréatique au cours de sécrétions prolongées.

ALCALINITÉ.		POUVOIR LIPOLYTIQUE.	
Ordre des prises.	Concentration CO^3Na^2.	Ordre des prises.	Acidité formée en NaOH N/20.
Début.....	N/9	Début.....	73,7
Après 2 heures...	N/10,4	Après 2 heures...	49,0
Après 3 heures...	N/11,2	Après 4 heures....	13,0
Après 4 heures...	N/11,3	Après 7 heures....	9,3
Après 5 heures...	N/12,2		
Après 6 heures...	N/13,9		

Des recherches ultérieures (Lalou, *loc. cit.*) ont entièrement confirmé les phénomènes signalés par nous : diminution importante de l'alcalinité, considérable du pouvoir lipolytique au cours des sécrétions prolongées.

Doit-on conclure des diminutions ainsi constatées que le suc de sécrétine n'est pas un suc normal et que nous ne pouvons pas l'utiliser légitimement pour la poursuite de nos essais? Nullement. Nous avons en effet montré par ailleurs (Voir *La Sécrétionp ancréatique*, Hermann, Paris, p. 46-50) que les mêmes faits se retrouvent lors de la sécrétion normale du pancréas au cours d'un repas. Un suc à concentration alcaline faible, à pouvoir lipolytique médiocre, doit être simplement considéré comme un suc de sécrétion prolongée, non comme un suc anormal.

La seule conclusion qu'il convient de tirer, c'est que le suc pancréa-

tique ne reste pas quantitativement constant au cours de sa sécrétion et qu'on n'a pas plus le droit de considérer comme semblables les sucs d'un même animal à des moments différents de la sécrétion qu'on ne l'a de considérer comme semblables les sucs de divers sujets.

Dans la pratique, sauf pour l'étude de quelques cas particuliers qui nécessitaient l'emploi de sucs à pouvoir lipolytique très élevé, nous avons mélangé les sucs de début et de fin de sécrétion de manière à avoir un liquide jouissant de propriétés moyennes. C'est un tel liquide, possèdant toutes les propriétés quantitatives et qualitatives d'un suc normal, qui a servi à tous nos essais.

2° **Les substances soumises à l'action saponifiante du suc.** — Dans la presque totalité de nos expériences sur les conditions susceptibles de modifier l'action de la lipase, nous avons employé, comme corps à saponifier, l'huile d'olive purifiée d'après le procédé de HAMMARSTEN (**124**).

Dans les autres cas, et en particulier pour l'étude des différences de résistance, que, suivant leur constitution, les corps à fonction éther opposent à l'action du suc, nous avons fait appel à des produits du commerce dont nous avons toujours soigneusement vérifié la neutralité.

3° **Technique des expériences de saponification.** — Dans la plupart de nos essais, les expériences ont été poursuivies à 40°. Nous placions donc au thermostat jusqu'à ce qu'ils aient atteint cette température :

Les tubes à fermeture canette dans lesquels devaient se poursuivre la réaction ;

Le suc pancréatique ;

Les substances à saponifier ;

Le cas échéant, les solutions de corps (sels biliaires, etc.) dont on se proposait d'étudier l'action.

On opérait ensuite rapidement les mélanges de suc, de corps gras et éventuellement de diverses autres substances, et on plaçait le tout au thermostat après avoir agité énergiquement. Cette agitation était fréquemment répétée et d'une manière analogue pour tous les mélanges d'une même série.

Dans les cas nécessitant une agitation violente et continue, le maintien à température constante étant très difficile à réaliser dans ces conditions, nous avons opéré à la température de la chambre.

4° **Méthode d'évaluation des quantités saponifiées.** — L'intensité de la saponification a été évaluée par détermination des acides gras formés dans les mélanges en digestion à l'aide d'un dosage d'acidité.

Dans le cas des corps donnant naissance à des acides solubles dans l'eau, tels que la triacétine, la monobutyrine, nous avons simplement dosé l'acidité à l'aide d'une solution de soude titrée en employant la phénolphtaléine comme indicateur.

Dans le cas des corps donnant naissance à des acides gras à plus

haut poids moléculaire, le dosage a été conduit d'après la méthode de Kanitz (**161**, **162**). Cette méthode consiste à ajouter au mélange à doser une quantité d'alcool telle que la concentration en alcool ne soit jamais inférieure à la fin du dosage à 40 p. 100. Cette addition a pour but de rendre homogène le mélange, de permettre une visibilité plus facile du point de virage de l'indicateur, de dissoudre parfaitement les acides gras et surtout de s'opposer à l'hydrolyse des savons de soude formés au cours du dosage, hydrolyse qui viendrait fausser les résultats.

Suivant l'intensité des saponifications, on a utilisé des solutions de soude de concentrations variées. On trouvera, dans chaque compte rendu expérimental, le titre de la solution de soude employée.

5° **Présentation des résultats.** — Contrairement à une habitude, à notre sens trop répandue, nous n'avons pas donné, — sauf exceptions et dans le cas d'actions importantes seulement. — dans nos comptes rendus expérimentaux, le pourcentage de substance saponifiée. Nous avons tenu, au contraire, à placer sous les yeux du lecteur le chiffre expérimental lui-même, le nombre de centimètres cubes lus sur la burette de Mohr. Nous avons voulu que, lorsque nous concluons à une différence d'action suivant le corps considéré, à une accélération ou à une inhibition sous l'influence de conditions variées, on puisse se convaincre que ce n'est pas le calcul qui fait apparaître le phénomène, mais que le résultat expérimental parle de lui-même.

Comme il est néanmoins indispensable de se rendre compte de l'importance, en valeur absolue, des actions observées, nous avons indiqué dans chaque compte rendu ou bien le facteur par lequel il faut multiplier les chiffres expérimentaux donnés pour avoir le pourcentage de substance dédoublée, ou bien la quantité de soude en centimètres cubes qu'il aurait fallu employer pour saturer les acides gras formés par saponification totale. Ces données ont été établies dans le cas des éthers ou des glycérides purs par le calcul, dans le cas des corps gras naturels, par la détermination de l'indice de saponification.

Le lecteur a ainsi en mains tous les éléments d'appréciation lui permettant de contrôler et de discuter nos conclusions.

CHAPITRE PREMIER

LES CONDITIONS D'ACTION DE LA LIPASE.

Ainsi que nous l'avons précédemment indiqué, nous étudierons dans ce chapitre l'influence que peuvent exercer sur le cours de la saponification des corps gras par le suc pancréa-

tique tous les facteurs qui se trouvent agir simultanément dans le contenu intestinal, au cours d'une digestion normale. Nous envisagerons donc dans une suite successive de paragraphes le rôle distinct de chacun de ces facteurs :

A. Influence de la concentration du ferment ;
B. Influence de la concentration de la substance à dédoubler ;
C. Rôle de la température ;
D. Influence de la réaction du milieu ;
E. Action des produits de réaction ;
F. Action des électrolytes ;
G. Influence de l'action concomitante de la trypsine ;
H. Action de la bile.

Dans chaque cas, nous essaierons de dégager l'importance relative de chacun des facteurs, et nous tenterons de comprendre le mécanisme d'action.

§ A. — Influence de la concentration du ferment.

C'est un fait universellement admis que la vitesse d'une action diastasique croît avec la concentration du ferment ; tantôt on observe une proportionnalité directe, et c'est le cas le plus fréquent pour les diastases hydrolysant les hydrates de carbone; tantôt la vitesse croît proportionnellement à la racine carrée de la concentration diastasique (loi de Schutz-Borissow), et c'est le cas le plus fréquent pour les diastases protéolytiques.

Utilisant la méthode de Volhard-Stade, Engel (**90**), faisant agir un extrait de pancréas sur du jaune d'œuf, observe que les variations de vitesse qui accompagnent les variations dans la concentration du ferment sont régies par la loi de Schutz-Borissow.

D'autre part, Dietz (**82**), étudiant l'action d'extraits aqueux de pancréas sur la saponification du butyrate d'amyle et de l'acétate d'amyle, constate une proportionnalité parfaite entre la vitesse de saponification et la concentration de la lipase.

Dans l'action du suc pancréatique sur la trioléine ou sur l'huile, Bradley (**53**), Mellanby et Wooley (**224**) observent

un accroissement régulier de la vitesse d'hydrolyse lorsqu'augmente la concentration en ferment, mais non une proportionnalité directe.

Enfin Kastle et Lœvenhart (*loc. cit.*), dans une expérience pratiquée à l'aide d'un extrait aqueux de pancréas mis à agir sur de l'acétate d'éthyle, constatent que la vitesse croît avec la concentration du ferment, mais non suivant une proportionnalité rigoureuse. Pour Kastle et Lœvenhart, l'absence de proportionnalité s'explique par le fait que l'acide libéré au cours de la réaction coagule les albumines de l'extrait et immobilise progressivement le ferment.

En présence de résultats aussi divergents, nous avons réalisé quelques expériences avec du suc pur. Nous pensions éliminer ainsi, au moins partiellement, par l'emploi d'un liquide moins riche en albumine que les extraits, le phénomène intercurrent de la coagulation.

Les résultats de deux expériences dans lesquelles on a fait appel à des sucs à pouvoir lipolytique exceptionnellement énergique, — ceci afin de ne pas ajouter de sels biliaires, — sont rapportés ci-dessous :

Expérience I. — Le suc est mis à agir sur la triacétine, dont la concentration dans les mélanges est de M/8. Les dosages sont effectués à l'aide de NaOH N/20 sur des prises de 10 centimètres cubes. Si la saponification était totale, il faudrait employer, pour neutraliser l'acide formé, 75 centimètres cubes de NaOH N/20.

	Acidité après :		
	1 h. 15.	4 h. 15.	7 h. 15.
5 c. c. suc + 10 c. c. sol. triacétine M/2 + 25 c. c. eau .	0,7	2,4	3,6
10 — + 10 — M/2 + 20 c. c. eau .	1,5	4,4	6,2
20 — + 10 — M/2 + 10 c. c. eau .	4,8	8,4	9,1

Expérience II. — Le suc est mis à agir sur de la triacétine dont la concentration dans les mélanges est de 3/10 M. Les dosages sont effectués à l'aide de NaOHN/20 sur des prises de 10 centimètres cubes. Si la saponification était totale, il faudrait employer pour neutraliser l'acide formé 180 centimètres cubes de NaOH N/20.

	Acidité après :			
	1 h. 15.	4 h. 40.	24 h. 5.	49 h. 15.
5 c. c. suc + 30 c. c. sol. triac. M/2 + 15 c. eau.	3,3	5,1	8,0	10,0
10 — + 30 — M/2 + 10 c. eau.	4,5	7,2	12,9	16,2
20 — + 30 — M/2	4,8	7,1	18,5	26,4

Nous n'avons pas poussé plus loin nos essais, ayant constaté, au fur et à mesure de la progression de la réaction, l'apparition d'un trouble correspondant à une précipitation partielle des albumines du suc, c'est-à-dire à un phénomène de même nature que celui signalé par KASTLE et LŒVENHART dans le cas des extraits.

Dans ces conditions, la seule conclusion que l'on puisse tirer de telles expériences, c'est que la vitesse de saponification croît avec la concentration du ferment. Mais essayer d'établir des relations numériques serait un leurre, puisque la condition *sine qua non* pour que l'établissement de telles relations fût possible est la constance d'action du ferment. Or, cette constance n'existe pas, les produits de réaction immobilisant peu à peu le ferment au fur et à mesure de leur apparition.

§ B. — Influence de la concentration de la substance à dédoubler.

Lors de l'inversion du saccharose par l'acide chlorhydrique, la quantité de saccharose hydrolysée après un temps donné est proportionnelle à sa concentration.

Lors de l'hydrolyse du saccharose par l'invertine, il n'en est plus de même. Pour des concentrations faibles, au-dessous de M/10, la vitesse augmente avec la concentration ; pour des concentrations moyennes, de M/10 à M/2, la vitesse est indépendante de la quantité de saccharose; pour des concentrations supérieures, la vitesse diminue (V. HENRI, **132**).

Il existe donc une différence très nette entre l'hydrolyse acide et l'hydrolyse diastasique ; dans le premier cas, proportionnalité constante de la vitesse avec la concentration de la substance à dédoubler ; dans le second cas, dès qu'on atteint les concentrations moyennes, indépendance de la vitesse. Dans les deux cas, l'état final ne dépend pas du catalyseur, il obéit à la loi des masses actives.

L'indépendance de la vitesse d'une action diastasique vis-à-vis de la concentration de la substance attaquée a été mise en évidence pour la première fois par DUCLAUX ; confirmée ensuite, pour l'invertine, la salicine (V. HENRI),

la maltase (TERROINE, **311**), l'amylase (Ch. PHILOCHE, **257**) ; nous avons proposé de l'appeler *loi de Duclaux* (V. HENRI, Ch. PHILOCHE, E. TERROINE, **134**).

En est-il de même dans le cas de l'action du suc pancréatique sur les corps à fonction éther? Remarquons tout de suite que le problème ne peut être étudié dans le cas de l'huile et, d'une manière plus générale, des corps gras naturels. Ces substances ne se dissolvent pas dans le suc pancréatique, mais donnent avec lui des émulsions ; le terme concentration n'aurait donc ici aucune signification. D'autre part, la chimie-physique nous apprend trop peu de choses sur la vitesse des réactions entre liquides non miscibles (1) pour que nous ayons pu songer un instant à étudier pour elle-même la marche de cette réaction (2). Mais l'étude, fort difficile pour les corps gras solubles, l'est moins pour les glycérides ou les éthers d'acides gras à faible poids moléculaire, ces corps, aussi bien que leurs produits de réaction étant parfaitement solubles dans l'eau. Nous l'avons donc tentée.

On sait, et c'est là un fait classique sur lequel il est inutile d'insister, que, lors de l'hydrolyse par l'acide chlorhydrique d'un éther tel que l'acétate d'éthyle, « à tout moment la vitesse de la transformation est proportionnelle à la quantité d'éther présente » (3). La saponification de l'éther par l'acide obéit donc à une loi identique à celle qui régit l'inversion du saccharose.

Allons-nous retrouver, dans le cas du ferment, la même indépendance de la vitesse vis-à-vis de la concentration, au moins dans une certaine marge de concentrations?

C'est ce que nous avons recherché en faisant agir le suc pancréatique sur la triacétine ou sur l'acétate de méthyle (4).

(1) Voir MELLOR, *Chemical Statics and Dynamics*, Longmanns, Green and C°, London, 1904, p. 135 et suiv.

(2) BRADLEY (*loc. cit.*) a cependant étudié le cours de la saponification de la trioléine par le suc pancréatique lorsqu'on fait varier la quantité de trioléine. Il aboutit à la conclusion que « une quantité donnée de lipase peut, dans des conditions optimales, libérer une quantité définie d'acides gras de la trioléine, indépendamment de la masse de cette dernière ».

(3) WALKER, *Introduction to physical Chemistry*, Macmilan and C°, London, 1903, p. 267.

(4) Au cours de leurs recherches sur les lipases, KASTLE et LŒVENHART ont envisagé la question qui nous préoccupe ici ; mais leurs expériences ont porté uniquement sur des extraits aqueux de foie, non sur la lipase du pancréas.

Il convient toutefois de noter qu'on se heurte ici à une assez grosse difficulté. Comme nous le verrons plus loin, le suc pancréatique agit à peine sur les éthers ou les glycérides d'acides gras à faible poids moléculaire; il faut, pour obtenir une action significative, lui ajouter des sels biliaires. C'est ce que nous avons fait, considérant comme un tout unique le mélange actif, suc et sels biliaires. Mais il ne faut pas se dissimuler que cette manière de faire soulève de graves critiques. L'une des plus importantes, et nous verrons qu'elle explique peut-être une partie des phénomènes observés, c'est que la précipitation des substances albuminoïdes du suc est très marquée lorsqu'il y a présence simultanée d'acides gras et de sels biliaires.

Dans l'impossibilité d'agir autrement, nous avons cependant cru qu'il pouvait être intéressant de poursuivre ces recherches, dont les résultats sont groupés dans les tableaux LXII et LXIII.

TABLEAU LXII

Influence de la concentration en triacétine sur la vitesse de la saponification.

(Les chiffres représentent des centimètres cubes de NaOH N/20)

DURÉES.	CONCENTRATIONS.				DURÉES.	CONCENTRATIONS.			
	M/2,5.	M/5.	M/10.	M/20.		M/2,5.	M/5.	M/10.	M/20.
	Expérience I.					Expérience III.			
30 min.	4,7	3,3	1,9	1,3	45 min.	6,8	4,8	3,3	2,2
1 h. 35	7,4	4,9	3,0	2,1	2 h. 25	10,1	7,3	6,2	3,9
3 h. 50	10,5	6,7	3,8	3,0	6 h. 50	10,6	7,3	6,4	5,6
7 h. 35	11,6	8,1	4,1	3,0	27 h. 45	10,6	7,3	6,5	5,7
	Expérience II.					Expérience IV.			
35 min.	5,9	4,1	2,3	0,8	40 min.	11,5	8,0	4,9	3,7
1 h. 20	9,0	6,0	3,8	1,9	3 h. 20	13,8	10,8	9,0	6,4
4 h. 20	10,4	7,6	6,7	4,0	6 h. 45	13,8	10,8	9,0	6,9
23 h. 10	10,4	7,9	6,7	5,4	23 h. 35	13,8	10,8	9,1	7,0
	Expérience V.								
35 min.	7,4	5,0	3,8	2,5	5 h. 50	17,1	10,2	6,8	4,4
2 h. 50	13,0	8,4	5,7	4,3	7 h. 15	19,4	11,4	7,2	4,6

TABLEAU LXIII

Influence de la concentration en acétate de méthyle sur la vitesse de la saponification.

(Les chiffres représentent des centimètres cubes de NaOH N20)

DURÉES.	CONCENTRATIONS. $\frac{8}{5}$ M.	$\frac{4}{5}$ M.	$\frac{2}{5}$ M.	$\frac{M}{5}$	DURÉES.	CONCENTRATIONS. $\frac{8}{5}$ M.	$\frac{4}{5}$ M.	$\frac{2}{5}$ M.	$\frac{M}{5}$
	Expérience I.					Expérience V.			
1 h. 50	5,4	3,7	1,8	1,0	50 min.	4,4	2,2	1,6	1,3
3 h. 25	8,1	7,8	4,7	2,8	1 h. 55	5,3	4,3	3,0	1,8
6 h. 50	8,2	8,0	7,0	4,4	5 h. 15	5,4	5,4	4,8	4,0
23 h. 35	8,2	8,0	7,5	6,3					
	Expérience II.					Expérience VI.			
40 min.	1,7	0,8	0,4	0,2	50 min.	»	4,2	2,6	1,8
2 h. 50	4,5	2,8	1,4	0,7	1 h. 50	»	6,6	4,3	2,4
5 h.	6,3	4,1	2,0	1,0	2 h. 15	»	6,6	6,3	4,5
7 h. 10	7,0	4,4	2,0	1,0	30 h. 50	»	6,6	6,5	6,0
	Expérience III.					Expérience VII.			
45 min.	1,7	0,6	0,3	»	35 min.	2,4	1,2	0,6	0,3
1 h. 40	3,1	1,4	0,6	»	1 h. 15	4,0	2,3	1,2	0,6
4 h. 30	6,4	3,2	1,6	»	3 h. 55	4,3	3,1	2,7	1,3
120 h.	13,7	13,3	10,0	»	27 h. 45	4,4	3,5	3,0	2,2
	Expérience IV.					Expérience VIII.			
40 min.	3,9	2,9	1,8	0,9	30 min.	2,2	1,6	1,4	0,7
1 h. 35	7,9	6,3	4,2	2,3	1 h. 35	3,8	3,2	2,1	1,5
4 h. 55	9,6	9,5	7,5	5,0	4 h. 25	3,8	3,9	3,5	2,5
24 h. 30	9,6	9,5	9,7	9,3	8 h. 50	3,8	3,9	3,9	3,8

Les deux séries d'expériences établissent d'une manière concordante que, contrairement à ce qu'on observe dans le cas des autres ferments, la vitesse augmente régulièrement avec la concentration de la substance à dédoubler. Dans le cas de la triacétine, l'augmentation de vitesse n'est pas proportionnelle à l'augmentation de concentration, elle croît moins rapidement que cette dernière. Mais, par contre, dans le cas de l'acétate de méthyle, nous pouvons observer une proportionnalité frappante dans toutes les premières heures de la réaction. L'expérience III est particulièrement typique à cet égard. La saponification débute donc ici, dans le cas

du ferment, exactement comme dans le cas de l'acide.

C'est là le premier fait à retenir. Il y en a un second, aussi frappant : après un certain temps d'action, les valeurs trouvées, quelles que soient les quantités initiales de substance mises en jeu, tendent à s'égaliser. Si l'expérience est suffisamment prolongée, après un certain temps, les quantités d'acide formées, c'est-à-dire les quantités de substances saponifiées, sont les mêmes, et la réaction ne progresse plus. Dans le cas des expériences IV, VI et VIII avec l'acétate de méthyle, nous aboutissons à des chiffres identiques, dans les autres à des chiffres très voisins, et cela pour des concentrations variant de M/5 à 8 M/5. Les expériences avec la triacétine, quoique poursuivies moins longtemps, nous montrent un phénomène de même ordre ; après un certain temps, toutes les courbes d'action tendent à se rejoindre.

Nous aboutissons donc à ce résultat paradoxal : lorsque la réaction s'arrête, la quantité de substance saponifiée est toujours la même pour un suc donné, quelle que soit la concentration. Par contre, cette quantité, qu'on s'attendrait à trouver toujours la même dans toutes les expériences pour une même concentration, on la voit varier lorsque le suc varie. Si l'on acceptait sans discussion un tel résultat, on serait amené à affirmer, ce qui est à l'opposé de tout ce que nous savons, que la position de l'équilibre est sous la dépendance de la qualité du catalyseur présent et non des masses actives.

A la vérité, un tel phénomène n'est pas absolument unique dans l'histoire des ferments, et Iscovesco (153) l'a déjà rencontré au cours de ses recherches sur la catalase. Lorsqu'on fait agir une même quantité de ferment sur des quantités croissantes d'eau oxygénée, on constate que la réaction s'arrête pour une même quantité d'eau oxygénée décomposée ; par contre, des quantités variables de catalase décomposent des quantités variables d'eau oxygénée. Frappé de ces faits, Iscovesco les rapporte en disant que la catalase paraît agir bien plus comme un acide qui neutraliserait une base que comme un ferment.

Au cours de recherches encore inédites sur la catalase hépatique, nous avons observé les mêmes faits, et nous pou-

vons confirmer entièrement les observations d'Iscovesco. On trouvera réunis ci-dessous, à titre d'exemple, les résultats de trois expériences montrant que, quelle que soit la quantité d'eau oxygénée mise en jeu, la quantité décomposée lors de l'arrêt de la réaction est toujours la même.

Quantité initiale de H^2O^2.	Quantité de H^2O^2 décomposée lors de l'arrêt de la réaction.
Expérience I.	
$0^{mg},44$	$0^{mg},12$
$0^{mg},21$	$0^{mg},12$
Expérience II.	
$0^{mg},75$	$0^{mg},13$
$0^{mg},37$	$0^{mg},10$
Expérience III.	
$0^{mg},70$	$0^{mg},20$
$0^{mg},34$	$0^{mg},199$
$0^{mg},17$	Décomposition totale.

Pour n'être pas isolé, le fait n'en est pas moins curieux, puisqu'il tendrait à nous faire croire que certaines actions catalytiques se comportent d'une manière entièrement différente de toutes celles que nous connaissons jusqu'à ce jour. Un examen rapide nous montrera qu'il n'y a là qu'une aberration apparente.

Qu'il s'agisse de l'eau oxygénée ou qu'il s'agisse de l'acétate de méthyle, lorsque, après l'arrêt de la réaction, on ajoute une nouvelle quantité de substance, la réaction ne repart pas ; elle repart au contraire si l'on ajoute du ferment. En fait, dans les deux cas, l'arrêt de la réaction est dû non pas à un équilibre réel, mais à la disparition du ferment. La catalase se détruit rapidement, en dehors même de la présence de H^2O^2, à 30°. Quant à la lipase, elle est tout simplement précipitée par les acides formés qui agissent très énergiquement en présence de sels biliaires. On comprend ainsi : 1° que, pour un même suc, la réaction s'arrête pour une même quantité d'acide formée, car c'est cette quantité qui précipite totalement le ferment ; 2° que, pour des sucs différents, la réaction s'arrête à des niveaux différents, puisqu'il faudra des quan-

tités différentes d'acide pour précipiter les quantités différentes d'albumine.

Nous retiendrons donc de cette étude deux points :

1° La vitesse de la saponification de l'acétate de méthyle par la lipase varie proportionnellement à la concentration, ce qui rapproche l'action de ce ferment de celle des acides et l'éloigne de celle des diastases, telles que la maltase, l'invertine, l'amylase, etc. ;

2° Lorsqu'on fait agir un mélange de suc et de sels biliaires sur l'acétate de méthyle, la réaction s'arrête pour une quantité déterminée d'acide formée, indépendante de la concentration en acétate de méthyle, mais variable suivant le suc employé. Cette dérogation apparente à la loi des masses est due à la précipitation des albumines et, par suite, du ferment, par l'acide acétique en présence de sels biliaires.

§ C. — Action de la température.

Tout phénomène chimique, toute action catalytique subit l'influence de la température ; mais cette influence est particulièrement importante lorsqu'il s'agit d'une catalyse exercée par un élément d'origine biologique, par un ferment soluble. Dans ce cas, en effet, nous avons affaire à des actions de sens inverse : tandis que l'élévation de température tend à augmenter la vitesse de l'action exercée, en même temps elle agit directement sur le ferment pour en diminuer et, à un certain degré, pour en supprimer l'activité.

Deux points distincts doivent donc être successivement envisagés lors de l'étude de l'action qu'exerce la température sur un ferment, dans le cas qui nous occupe, sur le pouvoir lipasique du suc pancréatique.

Tout d'abord, on sait que l'une des caractéristiques actuelles ci-dessus rappelées du catalyseur d'origine biologique, du ferment soluble, c'est la *thermolabilité*. Il suffit de chauffer une solution diastasique ou un suc naturel diastasifère pendant un temps donné à une température donnée pour lui supprimer tout pouvoir.

Des observations ont été apportées sur ce point, en ce qui

concerne la lipase du sang, par Hanriot, Achard et Camus, Duclaux ; mais il va de soi qu'elles ne sont pas directement acceptables pour la lipase du suc pancréatique.

Tout d'abord, il existe entre les deux ferments une différence fondamentale : dans le cas du suc pancréatique, il s'agit d'une diastase agissant sur les graisses naturelles du groupe de la stéarine, de la palmitine, de l'oléine, etc., alors que le sang n'exerce d'action que sur des éthers d'acides gras inférieurs, tels que la monobutyrine. D'autre part, il nous paraît vraisemblable que le degré de thermolabilité dépend pour une part importante de la teneur en albumines, en électrolytes, de la réaction du liquide étudié. Pour toutes ces raisons, et comme au moment où nous avons entrepris ces recherches sur la digestion des corps gras aucune précision n'avait été apportée sur la sensibilité à la chaleur de la lipase du suc pancréatique, nous avons entrepris une série d'expériences ayant pour but de déterminer exactement la température qui abolit toute action lipasique, c'est-à-dire préciser la *sensibilité du suc pancréatique à la chaleur en ce qui regarde la lipase* (1).

Ce premier point une fois établi et la température limite de résistance du ferment une fois déterminée, nous pourrons alors passer à l'examen de la seconde question : au-dessous de la température limite qui détruit le ferment, quelle est *l'influence de la température sur la vitesse de la saponification ?*

1° **Sensibilité de la lipase à la chaleur.** — Pour déterminer cette sensibilité, nous avons opéré de la manière suivante : des prises de suc pancréatique d'un volume de 5 centimètres cubes sont placées dans des thermostats à 40°, 45°, 50°, 55°, 60° et 65° pendant dix ou trente minutes. Le chauffage terminé, on ajoute à tous les échantillons chauffés, ainsi qu'à un échantillon de même suc non chauffé qui constitue le témoin,

(1) Au moment de la publication des premiers résultats de notre étude (7 décembre 1909), nous avons eu connaissance du travail de Bradley paru en mai 1909 et portant sur le suc pancréatique humain. Bradley apporte dans son mémoire deux précisions : 1° le ferment lipasique est rapidement tué à 60° ; 2° la vitesse d'action du suc sur l'huile augmente de 0° à 30° et diminue rapidement ensuite.

1 centimètre cube d'huile d'olive. Tous les mélanges ainsi préparés sont placés au thermostat à 40° le plus souvent pendant six heures, d'autres fois huit heures ou trente heures trente. Au bout de ce temps, on détermine l'acidité formée à l'aide d'une solution N/20 NaOH.

Les essais ont porté soit sur le suc seul, soit sur un mélange de suc et de sels biliaires. Les résultats en sont résumés dans les tableaux LXIV et LXV.

TABLEAU LXIV

Sensibilité à la chaleur du suc pancréatique seul.

TEMPÉRATURE.	DURÉE de chauffage en minutes.	Exp. I. Durée d'action : 6 h.	Exp. II. Durée d'action : 6 h.	Exp. III. Durée d'action : 6 h.	Exp. IV. Durée d'action : 30 h. 30.	Exp. V. Durée d'action : 8 h.
Témoin non chauffé.	»	14,3	24,5	18,8	25,6	13,2
45	10	»	22,8	16,0	16,9	8,2
45	30	»	»	14,9	»	»
50	10	»	12,0	10,9	13,5	4,7
50	30	»	»	3,0	»	»
55	10	»	0,4	0,6	1,8	1,4
60	10	4,5	0,0	»	1,3	1,4
65	10	0,4	»	»	»	0,2

TABLEAU LXV

Sensibilité à la chaleur du suc pancréatique additionné de sels biliaires (conc. en sels biliaires : 5 p. 100).

TEMPÉRATURE.	DURÉE de chauffage en minutes.	Exp. I. Durée d'action : 6 h.	Exp. II. Durée d'action : 6 h.	Exp. III. Durée d'action : 6 h.	Exp. IV. Durée d'action : 30 h. 30.	Exp. V. Durée d'action : 8 h.
Témoin non chauffé.	»	14,4	20,5	5,9	25,7	13,6
45	10	»	14,0	3,8	6,8	11,1
45	30	»	»	0,7	»	»
50	10	»	0,8	0,3	1,4	1,4
50	30	»	»	0,3	»	»
55	10	»	0,4	0,1	0,7	0,7
60	10	0,1	0,2	»	0,7	0,6
65	10	0,0	0,0	»	»	»

Les conclusions qu'on peut tirer de l'examen des tableaux ci-dessus sont très nettes :

1° Après chauffage à 65° pendant cinquante minutes, le suc pancréatique a toujours perdu tout pouvoir lipasique. Dans certains cas, ce pouvoir est déjà entièrement aboli (expérience II) par un chauffage à 60°;

2° La lipase présente une très grande sensibilité vis-à-vis du chauffage. Le maintien du suc à 45° pendant dix minutes affaiblit déjà notablement la propriété lipasique (1);

3° La sensibilité à la chaleur est nettement plus marquée lorsqu'on a affaire à un mélange de suc et de sels biliaires que lorsque l'action s'exerce sur le suc pur. Dans le cas du suc activé, nous voyons disparaître presque totalement le pouvoir lipasique par un chauffage de dix minutes à 50°, de trente minutes à 45°, alors que, dans les mêmes conditions, le suc seul conserve encore une activité notable. Il y a là un fait qui montre l'action immédiate exercée par les sels biliaires sur la lipase, fait sur lequel nous aurons à revenir lorsque nous discuterons le mode d'action des sels biliaires.

2° **Action de la température sur la vitesse de la saponification.** — Nous avons vu, par les essais précédents, qu'à 60° la lipase est supprimée, à 55° elle est très peu active. Nous avons donc fait porter nos essais sur des températures inférieures à 55°, soit 0°, 15°, 26° et 54°. Les recherches ont porté soit sur l'hydrolyse de produits solubles (triacétine et butyrate d'éthyle), soit sur la saponification de l'huile d'olive.

(1) Peu de temps après la publication des principaux faits rapportés dans le présent paragraphe, en mai 1910, Visco **(330, 331)**, au cours d'une étude sur la sensibilité à la chaleur de la lipase et de l'amylase du suc pancréatique, constate que la lipase perd son activité par le chauffage du suc pendant quelques heures à 39°-41°. C'est là un fait qui corrobore nos observations relatives à l'atteinte déjà notable que subit le ferment à 45° pour une durée de chauffe de trente minutes. D'autre part, il note que cette influence ne s'exerce plus entre 39° et 41° si le suc est préalablement mélangé avec l'huile ; or, on trouvera dans le paragraphe suivant des expériences montrant la parfaite activité du suc à 40° ; cette seconde constatation de Visco confirme donc nos observations. Enfin Visco observe que la lipase pancréatique se détruit lentement à la température ordinaire : c'est là encore un fait également signalé par nous. Les conclusions de Visco constituent donc une confirmation de l'ensemble de nos résultats sur ces points.

Plus récemment, Mellanby et Wooley (*loc. cit.*) confirment l'ensemble de nos conclusions : diminution de 50 p. 100 du pouvoir lipasique du suc par chauffage à 50° pendant dix minutes ; destruction par chauffage à 60° pendant cinq minutes.

Enfin les recherches précédentes nous ayant montré une différence nette entre les atteintes que subissent par la chaleur le suc seul et le suc additionné de sels biliaires, nous avons ici encore fait porter nos recherches tantôt sur le suc seul, tantôt sur le suc activé.

Dans chaque expérience, on prépare le nombre nécessaire de mélanges identiques dans des tubes à essais. Ces tubes sont placés dans des thermostats maintenus à la température voulue. Pour déterminer la courbe de vitesse, on dose, dans des tubes prélevés après une heure, une heure vingt, sept heures et demie, et vingt-trois heures, l'acidité formée à l'aide d'une solution N/20 NaOH.

TABLEAU LXVI

Action sur la triacétine.

(Chaque tube à essai contient 1 centimètre cube de suc et 0gr,25 de triacétine. Dans l'expérience nº I, chaque tube contient en outre 9 centimètres cubes d'eau et, dans l'expérience nº II, 9 centimètres cubes d'une solution de sels biliaires à 0,5 p. 100.)

TEMPÉRATURE.	Exp. I (suc seul).				Exp. II (suc + sels biliaires).			
	1 h.	3 h. 20.	7 h. 30.	23 h.	1 h.	3 h. 20.	7 h. 30.	23 h.
54	1,0	1,4	1,4	1,4	0,7	1,4	1,4	1,4
40	3,8	8,2	8,8	»	11,9	19,4	19,7	»
26	3,6	8,0	8,5	15,5	8,2	16,8	21,8	22,8
15	1,1	4,6	4,7	10,3	5,3	10,5	14,6	21,5
0	0,6	1,1	1,5	»	1,2	3,5	7,5	13,2

TABLEAU LXVII

Action sur le butyrate d'éthyle.

(Mêmes indications quantitatives que dans le tableau LXVI.)

TEMPÉRATURE.	Exp. I (suc seul).				Exp. II (suc + sels biliaires).			
	1 h.	3 h. 20.	7 h. 30.	23 h.	1 h.	3 h. 20.	7 h. 30.	23 h.
54	0,0	0,6	1,2	»	»	2,6	4,2	9,4
40	0,4	0,8	4,8	»	18 0	28,0	30,2	»
26	0,6	9,0	10,6	12,8	12,,2	22,2	26,4	28,4
15	0,6	3,8	11,2	14,4	5,8	13,0	19,8	29,4
0	0,4	0,8	3,4	6,8	82,0	5,0	9,8	16,

Les résultats obtenus sont consignés dans les tableaux LXVI, LXVII et LXVIII, dans lesquels les chiffres expriment le nombre de centimètres cubes de NaOH N/20 utilisés pour neutraliser l'acidité formée.

TABLEAU LXVIII

Action sur l'huile.

(*Chaque tube à essai contient 2 centimètres cubes de suc, 2 centimètres cubes d'huile d'olive ; en plus, 6 centimètres cubes d'eau dans l'expérience I, 6 centimètres cubes de sels biliaires à 5 p. 100 dans l'expérience II.*)

TEMPÉRATURE.	Exp. I (suc seul).				Exp. II (suc + sels biliaires).			
	1 h.	3 h. 20.	7 h. 30.	23 h.	1 h.	3 h. 20.	7 h. 30.	23 h.
54	0,9	1,3	2,3	»	0,5	1,1	1,1	1,3
40	6,6	10,3	14,0	23,3	22,1	25,5	30,7	»
26	6,3	10,2	13,4	18,6	14,9	22,2	25,1	27,9
15	2,9	4,7	5,4	8,0	10,7	16,4	19,3	»
0	1,0	1,1	1,4	2,9	»	6,4	7,0	7,8

De l'examen des tableaux précédents, un certain nombre de faits apparaissent :

1° Pour une température de 54°, la saponification est presque nulle, ce qui est conforme à ce que nous avons vu antérieurement (1) ;

2° A 0° on observe une action saponifiante qui, pour être faible, n'est nullement négligeable;

3° Dans nos essais, la température optimale est de 40° ; il y a toutefois lieu de noter qu'entre 26° et 40° les différences de vitesse ne sont pas considérables (2);

(1) Lors de la première publication de ces résultats, paraissait simultanément (31 décembre 1909) un travail de Slosse et Limbosch (**295**), qui aboutit à la même conclusion : « à 54° le ferment est tué ». Toutefois, si l'on regarde les chiffres donnés par eux et mesurant l'action du suc sur une émulsion de jaune d'œuf, on constate une très légère action. Les faits apportés par Slosse et Limbosch corroborent donc complètement ceux que nous avions signalés indépendamment et simultanément.

(2) Slosse et Limbosch (*loc. cit.*), dans le travail dans lequel il est fait allusion ci-dessus, concluent que « l'activité du ferment atteint un maximum à 36° ». Cette conclusion, bien que vraisemblable, ne peut être considérée comme établie par leur travail, puisque ces auteurs n'ont fait aucune mesure au-dessous de 36°. D'autre part, toutes les mesures faites par eux l'ont été seulement après

4° L'action de la température est à peu près identique lors de la saponification de la triacétine, du butyrate d'éthyle et de l'huile. Il y a là un fait qui mérite d'attirer l'attention ; en effet, les deux premiers corps sont en solution ; le troisième est simplement émulsionné. Or la viscosité de l'émulsion diminue considérablement lorsque la température s'élève de 0° à 40°. Si donc la vitesse d'action du ferment était sous la dépendance, comme le veulent certains auteurs, de la viscosité, nous devrions observer, dans le cas de l'huile, une accélération bien plus grande de la saponification que dans le cas de la triacétine, substance dissoute sur laquelle les variations de viscosité devraient influer beaucoup moins. L'absence de différence nous semble indiquer que le facteur viscosité a bien peu d'importance par rapport à la vitesse de la réaction chimique elle-même.

§ D. — Action de la réaction du milieu.

Il n'est pas douteux que les ferments pancréatiques, lorsqu'ils agissent sur le contenu intestinal, le font dans un milieu dont la réaction n'est pas celle du suc lui-même, mais résulte de la neutralisation progressive que subit le bol alimentaire acide à sa sortie de l'estomac, du fait de l'intervention des sécrétions alcalines de l'intestin et des glandes annexes.

On sait, en effet, et cela surtout d'après les recherches de Cannon, que le passage du bol acide de l'estomac dans l'intestin, en même temps qu'il détermine par son contact avec la muqueuse duodénale la fermeture du pylore, provoque un afflux des sécrétions et particulièrement du suc pancréatique. Mais la neutralisation est loin d'être immédiate ; depuis longtemps, on sait que le contenu du duodénum peut rester acide sur un assez long parcours.

C'est là un fait sur lequel a vivement insisté Cl. Bernard, ayant constaté chez un supplicié décapité en pleine digestion

une durée d'action de douze heures. Or l'action la plus importante à étudier, dans le cas de la température, comme dans celui de tout facteur agissant sur une catalyse, c'est l'action sur la vitesse ; les mesures faites par Slosse et Limbosch ne nous apportent pas d'indication à cet égard.

d'aliments mixtes que « la réaction du duodénum était acide » et, chez les animaux carnivores, que l'émulsion des graisses « a toujours lieu dans l'intestin au sein d'un liquide à réaction acide » (*Mémoire sur le pancréas*, p. 55). BERNARD pose même la question de l'origine de cette réaction. « C'est peut-être à la présence d'une quantité de graisse plus ou moins considérable que la viande doit de donner lieu à une réaction constamment acide dans l'intestin pendant la digestion chez les Carnivores ou les Omnivores » (*Mémoire sur le pancréas*, p. 137). La présence d'un contenu à réaction acide dans l'intestin a été fréquemment observée depuis [CASH (**62**), GLEY et LAMBLING (**121**), MOORE et ROCKWOOD (**230**)].

Or, on connaît la très grande sensibilité que manifestent les ferments vis-à-vis des variations de réaction du contenu intestinal. Cette réaction conditionne deux faits de grande importance dans la digestion normale :

1° L'amylase présente son maximum d'activité pour une réaction voisine de la neutralité, exactement pour une réaction qui correspond à la neutralisation des neuf dixièmes de l'alcalinité du suc (BIERRY, **32**);

2° La simple neutralisation du suc y fait apparaître un nouveau ferment : la maltase. En milieu neutre ou légèrement acide, le suc transforme rapidement l'amidon en glucose, c'est-à-dire le conduit jusqu'au stade ultime de la digestion, alors qu'en présence de la réaction alcaline naturelle du suc l'hydrolyse ne dépasse pas le stade maltose (BIERRY et TERROINE, **35**, **36**).

Il convenait donc d'étudier l'influence des modifications de réaction sur les propriétés saponifiantes du suc, et cela en se guidant sur ce qui se passe dans l'intestin, c'est-à-dire rechercher tout d'abord ce que devient le pouvoir lipasique lorsque le suc est neutralisé ou même légèrement acidifié, rechercher ensuite les variations de ce pouvoir lorsque, après neutralisation initiale du suc, il y a réalcalinisation progressive.

1° Influence des réactions neutre et acide sur la lipase. — Du suc pancréatique est très exactement neutralisé au tournesol à l'aide d'une solution diluée d'acide chlorhydrique ou

d'acide acétique. On y ajoute ensuite des quantités variées d'acide chlorhydrique ou d'acide acétique, de manière à obtenir les concentrations cherchées, et on fait agir les divers sucs ainsi modifiés sur l'huile. Il va de soi que, dans les dosages, nous avons tenu compte des quantités d'acide introduites. Les résultats sont consignés dans le tableau LXIX.

TABLEAU LXIX

Influence de la réaction neutre et de réactions acides progressivement croissantes sur la lipase du suc pancréatique.

(Tous les mélanges contiennent 5 centimètres cubes d'huile. Les nombres donnés sont des centimètres cubes de NaOH N/10. La neutralisation des acides formés par saponification totale aurait nécessité 156cc,25. Durée d'action, six heures).

CONCENTRATIONS.	EXPÉRIENCE I.	EXPÉRIENCE II.	
	Acide acétique.	Acide acétique.	Acide chlorhydrique.
0	12,8	25,6	25,6
N/750	9,4	»	»
N/300	5,9	20,9	25,0
N/150	4,3	»	17,0
N/45		1,5	3,0
N/15	»	0,0	0,0

De ces chiffres, il ressort :

1° Que le suc pancréatique en milieu neutre, et même légèrement acide, conserve un pouvoir lipasique qui n'est pas négligeable. L'attaque des graisses peut donc commencer dès l'arrivée du contenu gastrique dans l'intestin;

2° Que, lorsque la réaction acide augmente, le pouvoir lipasique décroît, quoique assez lentement, et est annihilé pour une concentration intermédiaire entre N/45 et N/15.

Ces faits une fois établis, et sûrs maintenant que la réaction du suc sur le chyme acide n'en supprime pas l'action lipolytique, il nous faut examiner ce que cette action va devenir au cours d'une réalcalinisation progressive.

2° **Influence sur la lipase de l'alcalinisation du suc consécutive à une neutralisation.** — Comme dans les essais précédents, nous avons très exactement neutralisé le suc par l'acide chlorhydrique, en employant une solution étendue.

Au liquide neutre ainsi obtenu, des quantités variables de soude titrée ont été ajoutées, de manière à avoir des mélanges à réaction alcaline progressivement croissante. Nous avons tenu compte, dans les dosages, de la quantité d'alcali initialement introduite.

Des premiers essais nous ayant montré qu'en proportions équivalentes le carbonate de soude et la soude se comportaient d'une manière absolument identique, nous avons utilisé la soude dans nos essais, dont les résultats sont réunis dans le tableau LXX.

TABLEAU LXX

Influence d'une alcalinité progressivement croissante sur la lipase.

(Conditions identiques à celles des expériences rapportées dans le tableau LXIX.)

CONCENTRATIONS en NaOH.	Exp. I.	Exp. II.	Exp. III.	Exp. IV.	Exp. V.
0	3,2	1,6	4,2	8,5	14,4
N/300	»	2,1	8,5	36,5	50,1
N/150	13,6	10,8	25,3	75,7	70,6
N/100	1,5	3,9	10,6	57,9	62,4
N/75	0,4	1,1	2,6	6,5	4,6
N/60	0,0	0,4	0,9	0,0	2,0
N/30	»	0,0	0,0		0,0

Un fait frappe dès l'abord : c'est que le suc ne subit pas impunément ces modifications successives. Nous constatons en effet que, pour une réaction alcaline de N/30, le suc n'est plus actif. Or, le suc normal actif présente une alcalinité totale en CO^3Na^2 beaucoup plus élevée. Il se peut que, dans le suc normal, les substances qui lui donnent son alcalinité soient engagées dans des combinaisons qui tendent à masquer une partie de cette alcalinité, de sorte que l'alcalinité actuelle serait beaucoup plus faible que celle que donne le dosage de l'alcalinité totale. Rappelons à ce sujet que Foa (**102**), étudiant la réaction des liquides de l'organisme à l'aide de la méthode électrométrique, assigne au suc pancréatique une alcalinité actuelle correspondant à une solution de NaOH comprise entre N/100000 et N/300 000.

Un second point qui se dégage nettement est que le ferment préfère une réaction alcaline légère à la réaction neutre ou acide ; en outre, le ferment montre une sensibilité très marquée vis-à-vis de l'alcalinité, puisque le passage de la neutralité à une concentration N/150 en NaOH a, dans certains cas, décuplé l'action.

Enfin il convient de noter l'existence d'un optimum de réaction au voisinage de N/150. Il est très vraisemblable qu'ici, comme dans le cas de l'amylase, la réaction optimale est une réaction alcaline beaucoup moins intense que celle du suc. Dans les deux cas, le ferment trouve dans l'intestin des conditions d'action éminemment favorables.

3° L'influence favorable de la réaction alcaline s'explique-t-elle uniquement par la meilleure émulsion des corps gras? — Quel est le mécanisme de l'action favorisante de la réaction alcaline? En modifiant la réaction, on modifie l'état de la substance à saponifier: si la réaction est acide ou neutre, pas d'émulsion de l'huile; si la réaction est alcaline, émulsion d'autant plus fine, d'autant plus stable que l'alcalinité est plus élevée. Or, l'état de l'émulsion conditionne évidemment la grandeur de la surface de contact entre l'huile et le ferment et peut modifier par là même le cours de la réaction. Les phénomènes observés ne tiennent-ils donc pas tout simplement à la différence d'état physique des mélanges?

Tout d'abord, s'il en était ainsi, si la qualité de l'émulsion expliquait tous les phénomènes, nous n'aurions pas un optimum d'action pour une concentration en NaOH bien déterminée. On peut cependant penser que la position de cet optimum est la résultante de deux actions de sens inverse : accélération provoquée par l'augmentation de finesse de l'émulsion, inhibition exercée sur le ferment lui-même par les concentrations croissantes de soude. S'il en est bien ainsi lorsqu'on réalisera dans tous les mélanges une émulsion de même qualité, l'accélération devra tendre à disparaître, ou tout au moins l'optimum se déplacera. Nous avons donc essayé de diminuer, sinon d'éliminer totalement, la part qui pouvait revenir à des différences dans la surface de contact.

Pour cela, nous avons répété des expériences analogues

aux précédentes avec du suc neutralisé et des sucs contenant des quantités croissantes de soude, mais en soumettant les mélanges à une agitation violente et continue.

TABLEAU LXXI

Influence d'une alcalinité progressivement croissante sur la lipase lors de l'agitation continue des mélanges en digestion.

(Conditions identiques à celles des expériences rapportées dans les tableaux LXIX et LXX.)

CONCENTRATIONS en NaOH.	EXPÉRIENCE I.	EXPÉRIENCE II.
0	9,9	12,8
N/300	16,2	21,8
N/150	25,9	23,5
N/75	20,7	21,3
N/45	7,9	0,7
N/15	0,0	0,0

Les résultats consignés dans le tableau LXXI montrent une persistance de l'accélération, laquelle est toutefois moins importante que dans les cas précédents. D'autre part, l'optimum d'action se retrouve toujours pour une même concentration en NaOH de N/150. Nous nous croyons donc en droit d admettre que, si la réaction peut modifier l'état physique de la substance à dédoubler et, par là même, dans une certaine mesure, le cours de la saponification, elle n'en exerce pas moins une influence directe sur l'action diastasique elle-même.

Au total, nos recherches sur ce point permettent d'établir que :

1° Le suc pancréatique peut dédoubler les corps gras en milieu neutre, acide ou alcalin ;

2° La saponification est la plus intense en milieu légèrement alcalin ;

3° Le suc pancréatique après neutralisation puis réalcalinisation, — phénomènes qui doivent certainement s'accomplir dans le tube digestif, — possède un pouvoir lipolytique énergique ;

4° La condition favorable créée par la présence d'une petite quantité d'alcali n'est pas due uniquement, à beaucoup près, à une simple modification de l'émulsion, mais doit être rapportée, pour une part importante, à une influence directe sur la réaction de saponification elle-même.

§ E. — Action des produits de réaction.

Les recherches mémorables de Berthelot et Péan de Saint-Gilles ont établi que la saponification d'un éther par l'eau se ralentissait peu à peu pour aboutir à un état d'équilibre entre l'éther et l'eau d'une part, l'alcool et l'acide formés d'autre part.

Les chercheurs tels que Dietz (82), qui se sont préoccupés particulièrement de la cinétique de la saponification par les ferments, ont retrouvé un tel équilibre. Il résulte de cet état d'équilibre, dont la position est commandée par la loi des masses actives, que, si l'on ajoute à un mélange d'éther et d'eau une certaine quantité d'alcool ou d'acide, on ralentira la vitesse de la réaction en même temps qu'on diminuera la quantité totale de substance saponifiée.

D'autre part, nous savons que, lorsque l'adjonction de produits de réaction modifie la vitesse d'une action diastasique, chaque produit formé intervient très inégalement, et il est impossible de savoir *a priori* lequel exerce l'action inhibitrice la plus marquée : c'est ainsi, par exemple, que, dans l'hydrolyse du saccharose par l'invertine, l'action ralentissante des produits de réaction doit être rapportée presque uniquement au lévulose (V. Henri, *loc. cit.*). Il y a donc lieu d'étudier séparément les divers produits formés au cours d'une réaction. Quels sont donc ces produits dans le cas qui nous préoccupe?

Lorsqu'un corps gras, c'est-à-dire un triglycéride, est soumis à l'action d'un agent saponifiant, quelles que soient la nature de cet agent et les conditions de la saponification, il est toujours finalement transformé en 1 molécule de glycérine et 3 molécules d'acides gras, suivant la formule générale :

$$\begin{array}{l} CH^2—O—R \\ | \\ CH\ —O—R \\ | \\ CH^2—O—R \end{array} + 3H^2O = \begin{array}{l} CH^2OH \\ | \\ CH\ OH \\ | \\ CH^2OH \end{array} + 3ROH.$$

Mais, comme l'ont fait observer Geitel (**190**) et Lewkowitsch (**116**), la réaction ci-dessus n'est que la somme des trois réactions successives :

1 mol. triglycéride + 1 mol. eau = 1 mol. diglycéride + 1 mol. ác. gras.
1 mol. diglycéride + 1 mol. eau = 1 mol. monoglycéride + 1 mol. ac. gras.
1 mol. monoglycéride + 1 mol. eau = 1 mol. glycérine + 1 mol. ac. gras.

D'autre part, lorsqu'on fait agir la lipase du suc pancréatique, on opère toujours en présence de quantités d'alcali non négligeables, que le suc apporte avec lui. Avant donc l'apparition d'acide libre dans le milieu, il se forme une certaine quantité de savon.

Dans l'étude de l'influence que peuvent exercer les produits de la réaction, nous aurons donc à envisager d'abord les produits intermédiaires, ensuite les produits terminaux, c'est-à-dire :

1° Les di et monoglycérides ;
2° Les savons ;
3° Les acides gras ;
4° La glycérine.

1° **Action des di et monoglycérides.** — *a.* Effet de l'adjonction a un triglycéride du di ou du monoglycéride correspondant sur la vitesse de sa saponification.

L'adjonction de diglycéride ou de monoglycéride au triglycéride correspondant en modifie-t-elle la vitesse d'hydrolyse?

Pour répondre à cette question, nous avons soumis à l'action du suc soit un triglycéride seul, soit le même triglycéride additionné du di et du monoglycéride de même acide.

Une molécule de triglycéride donnant naissance à une molécule de mono et une molécule de di, nous avons donc utilisé dans nos mélanges des quantités équimoléculaires.

D'autre part, pour éliminer les phénomènes intercurrents dus à la plus ou moins grande solubilité des corps employés, nous nous sommes adressés, dans la plupart de nos essais, à des substances solubles dans l'eau et dont tous les produits de dédoublement étaient également solubles aux con-

centrations envisagées : les acétines. Nous avons également, à titre de comparaison, réalisé quelques expériences avec les butyrines. Lorsque les expériences ont été très prolongées, comme c'est le cas de l'expérience IV (tableau LXXII), les essais ont été conduits aseptiquement.

TABLEAU LXXII

Action de la mono et de la diacétine sur la saponification de la triacétine.

(Chaque tube contient à l'origine : 1° une même quantité de suc et, le cas échéant, une même quantité de sels biliaires ; 2° soit 0gr,218 de triacétine, soit 0gr,176 de diacétine, soit 0gr,134 de monoacétine, soit un mélange de ces quantités. Dans tous les cas, le volume total de chaque essai est de 10 centimètres cubes. Les chiffres représentent des centimètres cubes de NaOH N/20. Pour neutraliser les acides formés par saponification totale, il faudrait pour la triacétine 60 centimètres cubes, pour la diacétine 40 centimètres cubes, pour la monoacétine 20 centimètres cubes de NaOH N/20.)

DURÉES.	MONOACÉTINE.	DIACÉTINE.	TRIACÉTINE.	MÉLANGE des glycérides.
		EXPÉRIENCE I (SUC SEUL).		
20 min.	0,1	0,2	0,5	1,1
50 min.	0,1	»	2,0	3,5
1 h. 20	0,2	0,4	2,1	3,9
3 h. 50	0,1	0,4	2,4	4,4
		EXPÉRIENCE II (SUC + SELS BILIAIRES).		
15 m.	0,3	»	4,9	7,4
40 m.	0,5	»	7,9	7,2
1 h. 40	0,7	»	12,1	10,7
3 h. 50	1,2	»	15,1	12,5
		EXPÉRIENCE III (SUC + SELS BILIAIRES).		
15 m.	0,3	»	3,7	4,3
40 m.	0,3	»	6,9	8,3
1 h. 40	0,3	»	11,7	13,3
3 h. 50	0,3	»	14,5	15,4
		EXPÉRIENCE IV (SUC + SELS BILIAIRES).		
24 h.	0,5	4,5	9,1	15,5
50 h. 30	0,5	5,7	10,4	16,0
72 h. 30	0,5	6,0	10,4	16,5
146 h.	0,8	6,3	10,7	17,4
166 h.	1,0	7,5	14,4	28,3

Enfin, le suc pancréatique seul attaquant fort peu les composés d'acides gras à faible poids moléculaire, nous lui avons adjoint, dans la plupart des essais, une certaine quantité de sels biliaires ; la comparaison des expériences dans lesquelles ces corps sont présents, avec celles dans

lesquelles le suc est employé seul, montre qu'on ne change en rien, ce faisant, le sens des résultats, mais qu'on accentue simplement les phénomènes.

On trouvera consignés dans les tableaux LXXII et LXXIII les résultats observés.

TABLEAU LXXIII

Action de la mono et de la dibutyrine sur la saponification de la tributyrine.

(*Conditions expérimentales identiques à celles indiquées dans le tableau LXXII. Quantités de substances mises en jeu : 0gr,302 tributyrine, 0gr,162 monobutyrine. Pour neutraliser l'acide formé par saponification totale, il faudrait pour la tributyrine 60 centimètres cubes ; pour la monobutyrine, 20 centimètres cubes de NaOH N/20.*)

DURÉES.	MONOBUTYRINE.	TRIBUTYRINE.	MÉLANGE des glycérides.	DURÉES.	MONOBUTYRINE.	TRIBUTYRINE.	MÉLANGE des glycérides.
EXPÉRIENCE I.				EXPÉRIENCE II.			
15 m.	0,1	1,0	1,7	1 h. 45	3,1	4,0	8,8
55 m.	0,1	2,0	3,4	4 h.	3,4	5,8	10,8
1 h. 40	0,1	3,4	5,5	24 h.	4,1	7,3	12,5

L'examen de ces résultats montre très nettement que l'adjonction soit de monoglycéride, soit de diglycéride, soit du mélange de ces deux corps au triglycéride considéré, — triacétine ou tributyrine, — ne modifie en rien la vitesse de saponification de ce triglycéride. En aucun cas l'acidité formée dans le mélange n'est inférieure à la somme des acidités formées pendant le même temps, lors de la saponification indépendante de chacun des constituants; au contraire, le plus souvent, elle est plus élevée.

Mais, si ces expériences nous montrent que la présence des mono et diglycérides ne diminue certainement pas la vitesse de saponification du triglycéride, elles attirent en outre notre attention sur la manière respective de se comporter de chacun de ces corps vis-à-vis du suc; le monoglycéride est à peine attaqué par le suc, le di davantage, le tri beaucoup plus (1).

(1) Il convient de rappeler ici que, au cours de ces recherches sur l'action du fluorure de sodium sur la lipase, LŒVENHART (*loc. cit.*) a signalé que le suc pancréatique attaquait plus facilement la triacétine que la diacétine.

Il nous a paru intéressant de préciser ce point par de nouveaux essais comparés.

b. Résistance comparée des mono, di et triglycérides a l'action du suc pancréatique.

Nous avons soumis à l'action du suc, tantôt seul, tantôt additionné de sels biliaires, les mono, di et triacétines et les mono et tributyrines.

TABLEAU LXXIV

Résistance comparée de la mono, de la di et de la triacétine à la lipase pancréatique.

(*Conditions d'action identiques à celles du tableau LXXII, mais les quantités mises en jeu sont isoacides, soit : 0gr,52, mono ; 0gr,32, di ; 0gr,29, tri. Dans tous les cas, la neutralisation de l'acide formé par saponification totale nécessiterait 77 centimètres cubes de NaOH N 20*).

DURÉES.	MONOACÉTINE.	DIACÉTINE.	TRIACÉTINE.	DURÉES.	MONOACÉTINE.	DIACÉTINE.	TRIACÉTINE.
Exp. I (suc seul).				Exp. II (suc seul).			
2 h. 30	»	3,1	3,0	2 h.	»	2,8	4,1
7 h.	»	5,3	7,1	5 h.	»	3,3	5,6
23 h. 50	»	9,1	12,2	22 h. 30	»	7,0	9,8
Exp. III (suc+sels biliaires).				Exp. IV (suc+sels biliaires).			
2 h. 30	»	7,4	6,8	2 h.	»	4,4	8,1
7 h.	»	10,6	16,5	5 h.	»	7,1	11,7
23 h. 5	»	14,2	19,3	22 h. 30	»	9,6	16,4
Exp. V (suc+sels biliaires).				Exp. VI (suc+sels biliaires)			
15 m.	0,0	0,1	0,1	15 m.	0,3	1,2	2,7
40 m.	0,0	0,3	1,5	40 m.	0,6	2,4	4,3
2 h. 40	0,1	1,1	3,7	2 h. 40	0,9	3,2	5,0
4 h.	0,2	3,7	5,6	4 h.	1,1	5,0	10,0
Exp. VII (suc+sels biliaires).				Exp. IX (suc+sels biliaires).			
15 m.	0,1	1,4	3,2	20 m.	0,1	0,5	0,7
40 m.	0,3	2,0	4,7	45 m.	0,2	0,9	1,5
2 h. 40	0,5	3,3	5,3	1 h. 45	0,3	1,5	3,4
4 h.	0,5	3,1	5,2	4 h.	0,3	2,3	5,0
Exp. VIII (suc+sels biliaires).				20 h.	0,3	3,8	9,8
1 h. 40	0,1	0,4	0,1	44 h.	0,4	4,0	10,3
4 h.	0,2	0,4	0,5	92 h.	0,4	4,7	10,7
9 h.	0,2	0,7	1,3	188 h.	0,8	4,6	11,0
24 h.	0,2	0,9	2,9				

Mais ici nous n'avons plus voulu employer des quantités équimoléculaires. En effet, une molécule de triglycéride donne naissance à trois

fois plus d'acide qu'une molécule de monoglycéride. Il nous a paru plus intéressant, dans la comparaison de la résistance relative des différents produits, de prendre des quantités de substance susceptibles de libérer, par saponification totale, une même quantité d'acide. En dehors de cette modification, les essais ont été conduits exactement comme les précédents. Les résultats en sont consignés dans les tableaux LXXIV et LXXV.

TABLEAU LXXV

Résistance comparée de la mono et de la tributyrine à la lipase pancréatique.

(*Conditions identiques à celles du tableau LXXIII. Quantités isoacides mises en jeu : 0gr,32 mono, 0gr,20 tri. Dans tous les cas, la neutralisation de l'acide formé par saponification totale nécessiterait 40 centimètres cubes de NaOH N/20.*)

DURÉES.	MONOBUTYRINE.	TRIBUTYRINE.	MONOBUTYRINE.	TRIBUTYRINE.
	Exp. I (suc seul).		Exp. II (suc + sels biliaires).	
15 m.	0,4	1,6	0,5	4,0
40 m.	0,9	4,8	1,0	6,2
1 h. 40	1,2	6,4	1,1	9,7
4 h.	1,4	8,2	1,5	13,3

Les tableaux LXXIV et LXXV montrent très nettement que les mono, di et triglycérides présentent une résistance très différente à l'action saponifiante du suc ; le diglycéride est nettement moins attaqué que le tri ; le monoglycéride, beaucoup moins encore. Dans le cas des acétines et butyrines, le glycéride subit à peine l'action du suc. C'est ainsi que, dans l'expérience IX (tableau LXXIV), après cent quatre-vingt-huit heures d'action, la saponification de la monoacétine n'atteint que 1 p. 100 de la quantité mise en jeu.

Il nous paraît donc que, si nous ne trouvons pas d'action retardante des mono et diglycérides sur la vitesse de décomposition du triglycéride, nous n'en saisissons pas moins un phénomène fort intéressant qui, dès maintenant, nous permet de comprendre le ralentissement progressif de la réaction en dehors de toute action inhibitrice : c'est la formation, au fur et à mesure de la saponification, de produits de plus en plus résistants à la lipase pancréatique.

2° **Action des savons.** — Nous avons étudié l'influence qu'exerce l'adjonction d'oléate de soude sur la saponification de l'huile d'olive.

L'oléate de soude employée a été obtenue par neutralisation exacte d'acide oléique pur du commerce par une solution alcoolique de soude. Le produit obtenu après évaporation du solvant nous a servi à préparer, au moment même de l'emploi, des solutions de titre voulu dont nous avons toujours vérifié la neutralité.

TABLEAU LXXVI

Action de l'oléate de soude sur la saponification de l'huile.

(*Tous les mélanges contiennent la même quantité d'huile, la même quantité de suc pancréatique et, le cas échéant, la même quantité de sels biliaires. Ils sont tous amenés dans une expérience au même volume et ne diffèrent entre eux que par leur concentration en oléate de soude. Les dosages sont faits à l'aide de NaOH N/20 sur des prises de 10 centimètres cubes. Pour neutraliser les acides formés par la saponification totale de l'huile contenue dans une prise d'essai, il faudrait, dans les expériences I, II et IV, 125 centimètres cubes et, dans l'expérience III, 66 centimètres cubes de NaOH N/20.*)

CONC. en oléate de soude p. 100.	EXP. I. (Suc seul).		EXP. II. (Suc. seul). 6 h. 40.	CONC. en oléate de soude p. 100.	EXP. III (Suc seul).			CONC. en oléate de soude p. 100.	EXP. IV (Suc +sels biliaires). 6 h. 40.
	1 h. 30.	4 h.			2 h.	4 h.	7 h. 15.		
0,000	3,8	4,6	8,0	0,0	5,3	8,0	11,1	0,000	10,9
0,028	3,6	3,8	9,7	0,015	2,1	3,3	3,4	0,025	10,6
0,057	2,8	3,6	7,8	0,15	1,8	2,6	2,7	0,050	10,4
0,140	»	2,5	5,3	»	»	»	»	0,125	5,9
0,280	»	2,3	3,5	»	»	»	»	0,150	3,2

D'autre part, AMBERG et LŒVENHART (7) ayant signalé une accélération de l'hydrolyse des éthers par la lipase hépatique lors de l'addition de sels de soude d'acides gras, nous avons recherché si un tel fait pouvait également s'observer dans le cas de l'action saponifiante du suc pancréatique.

Nous avons donc suivi le développement de l'acidité dans des mélanges contenant du butyrate d'éthyle, soit seul, soit additionné de butyrate de soude à diverses concentrations. Pour éviter l'action intercurrente d'une précipitation abondante des albumines du suc, nous avons fait agir le suc seul, sans addition de sels biliaires.

TABLEAU LXXVII

Action du butyrate de soude sur la saponification du butyrate d'éthyle.

(*Le butyrate d'éthyle est utilisé à la concentration de N/3,5 ; pour neutraliser l'acide formé par saponification totale dans chaque prise d'essai, il faudrait 52 centimètres cubes de NaOH N/20. Toutes les expériences ont été faites avec du suc seul, ce qui explique la faiblesse du dédoublement.*)

CONCENTRATIONS en butyrate de soude.	Exp. I.		Exp. II.		Exp. III.	
	1 h. 30.	4 h. 40.	1 h. 15.	4 h. 15.	1 h. 35.	5 h. 45.
0	2,0	2,9	1,8	2.6	0,5	0,9
N/12	»	»	»	»	0,3	0,5
N/17.5	1.1	2,2	»	»	0,4	0,8
N/35	»	»	1,3	2,2	0,5	0,9

Il est manifeste de l'examen des chiffres que l'adjonction de savons à la substance à saponifier, — qu'il s'agisse d'oléate de soude dans le cas de l'huile ou de butyrate de soude dans le cas du butyrate d'éthyle, — provoque une diminution de la vitesse de réaction. Mais cette diminution est beaucoup plus sensible dans le premier cas que dans le second : à une concentration de N/35, le butyrate de soude ne modifie plus sensiblement le dédoublement du butyrate d'éthyle, alors qu'une concentration de $0^{gr},28$ p. 100 en oléate de soude, soit environ N/100, provoque une diminution considérable de la vitesse de réaction et que des concentrations de $0^{gr},12$ à $0^{gr},14$ p. 100, c'est-à-dire inférieures à N/200, diminuent encore de 50 p. 100 la quantité de substance grasse saponifiée, dans les limites de temps de nos essais.

Nous saisissons donc ici un second facteur dont l'importance n'est pas niable sur le cours de la saponification des corps gras, la présence de savons. Or, la formation de savons, au cours de la digestion, aux dépens des acides gras et des substances alcalines contenues dans le tube digestif, n'est pas douteuse, puisque, après un repas gras, le contenu intestinal renferme toujours une certaine proportion de savons (1).

(1) On trouvera sur ce point d'intéressantes indications dans le travail de Levites (*loc. cit.*). Levites montre, par exemple, qu'après un repas contenant

3° **Action des acides gras.** — Les paragraphes précédents nous ont permis d'établir que les acides gras à faible poids moléculaire interviennent dans la réaction en immobilisant progressivement le ferment par précipitation du suc.

Par ailleurs, Bradley (*loc. cit.*) fait remarquer, et à juste titre, qu'un tel phénomène ne se produit pas, ou tout au moins très faiblement, lors de la libération d'acides gras supérieurs au cours de la saponification des corps gras naturels, laquelle peut être poussée très loin. Tous les faits rapportés dans le présent travail plaident d'ailleurs dans le même sens.

Il était donc intéressant de rechercher ce que donnait sur la saponification de l'huile l'adjonction d'un acide gras.

Nous avons choisi dans ce but l'acide oléique, qui se trouve en proportion très élevée dans l'huile et qui, étant parfaitement liquide à la température des essais, se mélange intimement avec l'huile ; ce mélange donne avec le suc d'excellentes émulsions.

Nous avons ainsi réalisé les mélanges suivants, dans lesquels nous avons mesuré l'accroissement d'acidité après des temps variés. Les dosages ont été faits à l'aide de NaOH N/20 sur des prises de 10 centimètres cubes.

		1 h. 50.	6 h. 10.
I.	20 c. c. émulsion contenant 7 cent. cubes d'huile 5 c. c. suc pancréatique 3 c. c. eau	6,1	9,4
II.	20 c. c. émulsion contenant 7 c. c. d'huile 5 c. c. suc pancréatique 3 c. c. acide oléique	3,2	4,1

Il n'est pas douteux que l'adjonction d'acide oléique diminue la vitesse de saponification. Mais, si l'on considère les proportions respectives d'huile et d'acide présentes dans les mélanges en digestion, si l'on veut bien remarquer que la quantité d'acide représente environ 50 p. 100 de la quantité d'huile et que, cependant, la vitesse n'est diminuée que de 50 p. 100, on est en droit de conclure que l'action retardante de l'acide est relativement faible.

Si l'on compare ce fait avec celui précédemment établi, de la résistance progressive des di et monoglycérides vis-à-vis

une certaine quantité de graisses de Bœuf on trouve dans le liquide qui s'écoule par la fistule 2,87 p. 100 d'acides gras à l'état de savons à côté de 41,6 à l'état libre.

du suc pancréatique, on est amené à penser que, lorsqu'il s'agit des corps gras naturels, et bien que les deux phénomènes entrent en jeu, l'action limitative due à l'apparition de glycérides de plus en plus résistants intervient beaucoup plus que celle due à la présence des acides gras.

4° **Action de la glycérine.** — Nous avons étudié, exactement comme pour tous les autres produits de réaction, l'action exercée sur la saponification des corps gras par l'adjonction de glycérine.

Nous nous sommes adressés à la glycérine pure du commerce. Ce produit présente parfois une légère acidité, aussi ne l'avons-nous utilisé qu'après neutralisation préalable (1). Comme agent saponifiant, nous avons utilisé tantôt le suc seul, tantôt le mélange de suc et de sels biliaires. Les essais ont été poursuivis sur différents corps gras : huiles d'olive, de coton, de ricin, graisse de porc.

Dans la première catégorie d'essais, les graisses employées l'ont été telles quelles sans émulsion préalable. L'émulsion plus ou moins grossière réalisée dans le mélange l'a été par les substances alcalines présentes dans le suc. Les discussions qui suivront mettront en lumière l'intérêt de la présente remarque.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau LXXVIII.

(1) La quantité d'électrolytes introduit de ce fait, lorsque la neutralisation était nécessaire, a toujours été extrêmement minime et ne peut intervenir en aucune manière dans la production des phénomènes observés.

TABLEAU LXXVIII

Action de la glycérine sur la saponification des graisses non émulsionnées.

(*Conditions identiques à celles indiquées au tableau LXXVI. Les mélanges ne varient entre eux que par la concentration en glycérine. Les dosages sont faits sur des prises de 10 centimètres cubes à l'aide de NaOH N/20. Pour neutraliser les acides formés par la saponification totale du corps gras contenu dans une prise d'essai, il faudrait 156 centimètres cubes dans les expériences I, II, IV, VII, VIII et IX ; 160 centimètres cubes dans l'expérience III.*)

CONCENTRATIONS en glycérine en grammes p. 100.	Expérience I. (Huile d'olive.)			CONCENTRATIONS en glycérine en grammes p. 100.	Expérience II. (Huile de ricin.)	
	3 h. 20.	5 h. 30.	22 h.		2 h. 10.	5 h. 45.
"	1,2	"	2,6	"	3,0	9,7
28,2	6,0	6,3	11,0	18,1	8,3	20,1
65,4	"	6,0	12,3	36,3	9,7	19,6
				54,4	10,9	23,1
				72,5	10,8	20,6

CONCENTRATIONS en glycérine en grammes p. 100.	Expérience III. (Graisse de porc.)			CONCENTRATIONS en glycérine en grammes p. 100.	Expérience IV. (Huile de coton.)	
	2 h. 30.	6 h. 20.	22 h.		2 h. 20.	6 h. 45.
"	1,5	2,1	2,1	"	6,2	9,0
14,1	1,1	6,8	11,8	18,1	8,5	9,2
28,2	1,5	5,2	12,5	36,3	9,4	10,6
56,4	3,1	7,1	10,2	54,4	11,1	12,3
84,6	3,6	6,3	7,7	72,5	11,6	14,5

CONCENTRATIONS en glycérine en grammes p. 100.	Expériences VII, VIII et IX. (Huile d'olive ; suc pancréatique+sels biliaires.)						
	1 h. 30.	2 h. 40.	19 h. 15.	6 h.	1 h. 45.	5 h. 15.	24 h.
"	10,2	"	13,8	25,0	7,5	10,6	19,7
14,1	11,9	13,0	25,0	31,3	10,8	17,0	28,4
28,2	8,9	7,5	16,0	34,1	10,0	16,1	28,3
42,3	8,0	11,0	20,0	37,3	8,9	13,3	22,5
56,4	7,0	9,2	16,9	30,8	7,2	10,2	19,9
70,5	7,0	8,5	14,2		"	"	"

L'étude de la lipase pancréatique, qui nous a déjà amené à la constatation de plusieurs faits d'apparence paradoxale, nous en fournit encore un nouveau ; l'examen des chiffres réunis dans le tableau LXXVIII montre en effet très nette-

ment que la glycérine, produit de réaction, accélère la vitesse de saponification des corps gras. Et il ne s'agit pas ici d'un phénomène médiocre, puisque, pour de certaines concentrations, cette accélération peut être de 300 à 400 p. 100. Comment expliquer ce fait ?

Lorsqu'on mélange du suc pancréatique et de l'huile et qu'on agite, il se forme une émulsion dont la qualité dépend de l'alcalinité du suc. Après un certain temps, on constate que les gouttelettes grasses, d'abord uniformément réparties dans la masse, s'élèvent peu à peu et se rassemblent à la surface exactement comme la crème monte sur le lait.

Si l'on observe le contenu des tubes dans lesquels il y a de la glycérine, lorsque la quantité de glycérine est assez importante, les gouttelettes grasses ne se rassemblent plus, et le mélange reste sensiblement homogène pendant toute la durée de l'expérience ; lorsque la concentration en glycérine est relativement faible, les gouttelettes tendent encore à se réunir en une couche superficielle, mais elles le font beaucoup plus lentement.

Cette observation nous a amené au raisonnement suivant :

Par sa présence, la glycérine augmente considérablement la viscosité du milieu ; il s'ensuit que l'émulsion grasse est plus stable. C'est dire que la surface de contact entre les granules gras et la solution diastasique est beaucoup plus grande. Ajouter de la glycérine, c'est donc augmenter la surface d'attaque, c'est donc, — si nous pouvons employer une telle expression dans le cas d'une substance insoluble, — augmenter la concentration de la substance à dédoubler.

Ce fait serait sans importance si, comme c'est le cas pour la majorité des ferments, la vitesse d'action était indépendante de la concentration de la substance à dédoubler. Mais nous avons précisément établi qu'il n'en est pas ainsi dans le cas de la lipase ; la vitesse augmente avec la concentration du corps sur lequel elle agit.

Nous sommes donc conduits à formuler l'hypothèse suivante : la glycérine augmente la vitesse de réaction, parce que, stabilisant l'émulsion par suite de sa viscosité, elle augmente la

surface de contact entre le corps gras et le ferment.

Pour qu'une telle hypothèse pût être admise, il conviendrait d'établir :

Que l'accélération disparaît, ou tout au moins diminue, lors de la saponification de substances dont la surface de contact avec le ferment ne peut pas être modifiée ;

Que l'adjonction de substances très diverses, autres que la glycérine, ne pouvant intervenir par leurs propriétés chimiques, mais ayant en commun entre elles et avec la glycérine la seule propriété d'être très visqueuses, peut provoquer des accélérations de même ordre que la glycérine.

C'est ce que nous avons tenté.

a. Action de la glycérine lors de la saponification des corps dont elle ne peut modifier la surface d'attaque. — Trois cas peuvent être envisagés :

α. Celui des émulsions, qu'il s'agisse d'émulsions artificielles obtenues par mélanges d'huile et de substances alcalines ou d'émulsions naturelles (crème, jaune d'œuf, etc.) ;

β. Celui des graisses solides ;

γ. Celui des glycérides solubles.

Nous les avons examinés successivement.

α. *Action de la glycérine sur la saponification des émulsions.* — Nous avons fait appel soit à des émulsions obtenues par agitation d'huile avec une solution de carbonate de soude à 2 p. 1 000, soit à des émulsions naturelles, crème ou jaune d'œuf, diluées dans l'eau.

Le suc pancréatique employé, étant recueilli par cathétérisme du canal de Wirsung, ne possède aucun pouvoir tryptique ; c'est dire que, dans le cas des émulsions naturelles utilisées qui contiennent, à côté des corps gras, une proportion assez élevée de matières protéiques, il n'y a pas à redouter la possibilité d'une action secondaire due à une attaque simultanée de ces protéiques.

D'autre part, l'acidification progressive se dose très bien dans ces mélanges par la méthode habituelle.

Les résultats obtenus dans les deux séries d'essais sont consignés dans les tableaux LXXIX et LXXX.

TABLEAU LXXIX

Action de la glycérine sur la saponification des huiles émulsionnées.

(*Conditions identiques à celles du tableau LXXVI. Pour neutraliser les acides formés par saponification totale des corps gras contenus dans chaque prise d'essai, il faudrait, pour les expériences I et II, 125 centimètres cubes pour les expériences III et IV, 100 centimètres cubes de NaOH N/20.*)

CONCENTRATIONS en glycérine.	Expérience I.			Expérience II.		
	1 h. 30.	4 h. 30.	22 h. 30.	1 h. 30.	4 h. 55.	23 h.
»	4,0	4,5	7,1	5,5	8,4	10,3
3,6	3,4	5,7	8,4	5,7	8,3	12,9
7,2	3,5	5,5	8,5	7,1	10,8	15,3
18,1	5,9	8,8	12,5	7,5	10,1	14,1
36,3	8,8	10,4	13,5	8,4	11,2	14,9

CONCENTRATIONS en glycérine.	Expérience III.			Expérience IV.		
	1 h. 30.	4 h.	29 h.	1 h. 30.	3 h. 50.	20 h.
»	4,2	»	5,7	7,0	7,2	13,7
14,1	5,0	5,2	6,7	»	»	»
28,2	5,3	6,3	8,5	»	»	»
42,3	6,1	7,0	9,0	»	»	»
56,4	6,2	6,6	11,2	10,8	12,5	19,5

TABLEAU LXXX

Action de la glycérine sur la saponification des émulsions grasses naturelles.

(*Conditions identiques à celles du tableau LXXVI; mais ici la quantité de soude nécessaire pour neutraliser la totalité des acides d'une prise après saponification complète n'a pas été déterminée. Les chiffres représentent des centimètres cubes de NaOH N/20.*)

CONCENTRATIONS en glycérine.	Exp. I. (Crème.)			Exp. II. (Crème.)			Exp. III. (Crème.)		Exp. IV. (Jaune d'œuf.)	
	2 h. 5.	5 h. 30.	22 h.	2 h. 25.	6 h. 45.	21 h.	2 h.	5 h. 25	5 h. 40.	22 h.
»	7,0	8,5	9,8	4,9	6,7	8,8	3,8	5,4	10,4	11,9
14,1	7,3	8,5	10,5	»	»	»	3,9	5,3	9,3	12,8
28,2	6,6	8,8	9,5	»	»	»	3,7	5,1	10,2	11,6
42,3	6,0	7,9	8,4	»	»	»	3,6	5,0	6,8	10,9
56,4	6,1	7,6	7,7	4,8	6,5	7,1	3,6	4,4	7,4	9,3

Deux faits apparaissent très nettement :

1° Dans les émulsions d'huile, l'adjonction de glycérine provoque encore une accélération de la saponification, mais beaucoup plus faible que lorsque ces mêmes huiles ne sont pas préalablement émulsionnées. Il convient de noter que ces émulsions ne sont pas parfaites. Pour obtenir de très bonnes émulsions, il faudrait mettre en œuvre des quantités d'alcali plus élevées, et l'on entraverait, ce faisant, l'action du ferment. Par conséquent, la glycérine peut encore jouer un rôle dans la stabilité de l'émulsion, quoique à un moindre degré.

2° Dans les émulsions naturelles, l'adjonction de glycérine provoque non plus une accélération, mais une diminution de la vitesse de saponification, diminution qui, sans être importante, est constante.

Pour rendre plus frappantes les différences dans l'action de la glycérine, suivant qu'elle s'exerce sur la saponification de graisses non émulsionnées ou d'émulsions, naturelles ou artificielles, nous avons réuni dans un même tableau (tableau LXXXI) les modifications observées pour une même concentration en glycérine — 56,4 p. 100 — et pour des durées d'action sinon identiques, tout au moins très voisines.

TABLEAU LXXXI

Action comparée de la glycérine sur la saponification des graisses liquides non émulsionnées, des émulsions d'huile, des émulsions naturelles.

ÉTAT du corps gras.	DURÉE.	SUC SEUL.	SUC + GLYCÉRINE.	POURCENTAGE de la variation.
Huile d'olive non émulsionnée....	22 h.	2,6	12,3	+ 373 %
Graisse de porc.....	22 h.	2,1	10,2	+ 380 %
Émulsion d'huile....	29 h.	5,7	11,2	+ 114 %
Émulsion d'huile....	20 h.	13,7	19,5	+ 42 %
Crème	22 h.	9,8	7,7	— 11 %
Crème	21 h.	8,8	7,1	— 19 %
Jaune d'œuf.	22 h.	11,9	9,3	— 21 %

La première catégorie de faits examinés est donc très favo-

rable à notre hypothèse, puisqu'elle nous montre que le pouvoir accélérant de la glycérine décroît lorsque diminue l'importance de son rôle dans la permanence de l'émulsion, disparaît lorsque ce rôle disparaît.

β. *Action de la glycérine sur la saponification des graisses solides.* — Nous avons recherché l'action qu'exerce la glycérine sur la saponification de la graisse de Mouton.

Des cubes de 1 gramme de graisse de Mouton ont été immergés dans du suc seul ou additionné de glycérine. L'action du suc sur les substances riches en palmitine et en stéarine est très faible. L'expérience a été poursuivie six jours et, pour éviter toute action microbienne, étant donnée cette longue durée, a été conduite aseptiquement.

On trouvera les résultats ci-dessous. Les chiffres représentent des centimètres cubes de NaOH N/20; pour neutraliser la totalité des acides, il aurait fallu 60 centimètres cubes.

Concentration en glycérine	0	8,3	16,8	41,5	83,0
Acidité formée après six jours (centimètres cubes de NaOH N/20)	3,9	4,2	4,6	6,6	2,3

L'accélération persiste, mais nous voyons qu'elle est très nettement plus faible que dans le cas d'une graisse de composition très voisine, la graisse de Porc (Voir tableau LXXVIII). Seulement, cette dernière étant liquide à la température des essais, la glycérine peut jouer le rôle qu'elle doit à sa viscosité, alors qu'elle ne le peut pas dans le cas de la graisse de Mouton. L'accélération maximum observée dans le cas de la graisse de Mouton est de 69 p. 100, alors qu'elle était de 542 p. 100 dans le cas de la graisse de Porc.

Il n'est donc pas arbitraire de conclure que la seconde catégorie d'essais apporte une nouvelle preuve à l'appui de notre hypothèse.

γ. *Action de la glycérine sur la saponification des glycérides solubles.* — Nous avons fait appel pour ces essais à deux corps : la triacétine et la monobutyrine.

Les résultats en sont groupés dans le tableau LXXXII.

TABLEAU LXXXII

Action de la glycérine sur la saponification de la monobutyrine et de la triacétine.

(*Les chiffres représentent des centimètres cubes de NaOH N/20 ; pour neutraliser les acides formés par saponification totale de chaque prise d'essai, il faudrait, pour l'expérience I, 10 centimètres cubes, pour l'expérience II, 115 centimètres cubes de NaOH N/20.*)

CONCENTRATIONS en glycérine.	EXP. I. — MONOBUTYRINE à 0,88 p. 100.	EXP. II. — TRIACÉTINE à 4,1 p. 100.
»	1,1	10,6
2,82	»	11,3
14,10	1,0	10,3
28,20	0,8	6,8
56,40	1,1	»

Même phénomène ici que dans le cas des émulsions naturelles : l'accélération a complètement disparu. Au contraire, lorsque la concentration en glycérine s'élève, un retard apparaît dans la saponification. Il y a donc là encore un fait qui corrobore l'hypothèse formulée.

b. Action de l'adjonction de substances visqueuses, diverses sur la saponification de l'huile. — Nous nous sommes adressés ici à des corps très variés dont les propriétés chimiques ne pouvaient laisser croire à une action sur la saponification et qui n'avaient de commun entre elles et avec la glycérine qu'une propriété, une viscosité très marquée.

Les substances employées ont été : l'albumine d'œuf (1), le sirop de saccharose, des solutions de gommes.

Notons tout d'abord le même phénomène apparent qu'avec la glycérine : lorsque ces corps sont présents en quantité suffisante dans les mélanges, les gouttelettes grasses ne remontent pas à la surface, mais restent emprisonnées dans la masse en digestion.

D'autre part, l'examen du tableau LXXXIII dans lesquels sont rapportés les résultats de ces essais met en évidence la

(1) Cl. Bernard a signalé que le mélange d'albumine d'œuf et de suc pancréatique émulsionne très bien la graisse, « et même cette émulsion est plus facile et paraît durer plus longtemps dans le liquide mixte qu'avec le suc pancréatique » (*Mémoire sur le pancréas*, p. 77).

même accélération avec les substances visqueuses qu'avec la glycérine.

TABLEAU LXXXIII

Influence de l'adjonction de diverses substances visqueuses sur la saponification de l'huile.

(*Conditions d'expériences identiques à celles du tableau LXXVI. Les concentrations signifient le pourcentage de solution visqueuse dans le volume total. Pour neutraliser les acides gras formés par saponification totale dans chaque prise d'essai, il faudrait 125 centimètres cubes de NaOH N/20.*)

NATURE de la substance ajoutée.	DURÉES d'action.	CONCENTRATIONS.				
		0.	2.8.	5.6.	14.0.	28,0.
Gomme adragante.	6 h. 40	12,5	14,3	15,9	18,4	20,2
Gomme arabique.	1 h. 30 4 h. 30 8 h.	8,8 11,9 13,4	12,7 17,5 19,1	14,0 17,9 29,0	15,7 21,0 30,3	20,9 30,3 »
Gomme arabique.	2 h. 25 6 h. 40	3,7 4,2	» »	4,2 13,2	7,8 14,0	11,2 15,9
Gomme arabique.	2 h. 35 6 h. 25 22 h.	2,6 5,0 5,2	7,2 9,9 10,1	6,8 10,6 14,8	8,5 12,8 16,0	8,5 13,6 15,3
Ovalbumine.	1 h. 45 5 h. 45 9 h. 45	2,5 3,6 4,4	» » »	» » »	» » »	6,7 13,2 18,9
Sirop de saccharose.	2 h. 6 h. 40	5,8 8,9	» »	» »	» »	33,1 40,1

Au total, l'accélération par la glycérine étant très notablement diminuée dans le cas des émulsions artificielles et des corps gras solides, supprimée dans le cas des émulsions naturelles parfaites et des glycérides solubles et un phénomène identique pouvant être obtenu à l'aide de substances visqueuses quelconques (1), nous nous croyons en droit de rapporter le fait de l'accélération de la saponification des

graisses par la glycérine aux modifications que la présence de cette substance apporte à la qualité de l'émulsion, à l'augmentation de la surface de contact du corps à dédoubler avec l'agent saponifiant.

En résumé, notre étude sur l'action des produits de réaction nous a permis de montrer :

1° Que la réaction est ralentie, d'une part, par l'action inhibitrice des produits terminaux de la réaction, — savons et acides gras ; — d'autre part, par la résistance de plus en plus grande qu'offrent les produits intermédiaires à l'action saponifiante du suc ;

2° Que la réaction est accélérée par l'un des produits ultimes de la réaction, la glycérine, et que ce phénomène est dû au contact plus parfait que la viscosité de ce corps permet de réaliser entre le ferment et la substance à dédoubler.

§ F. — Action des électrolytes.

La présence ou l'absence d'électrolytes, la concentration des électrolytes présents sont des faits d'une importance capitale pour toute action diastasique. Les phénomènes observés sont si significatifs, ils portent sur un nombre si élevé de ferments qu'il est maintenant inutile d'insister sur l'absolue nécessité de comprendre, dans toute recherche sur les propriétés d'un suc diastasifère, une étude du rôle que peuvent y jouer les électrolytes. Nous avons donc naturellement fait porter notre investigation sur l'action qu'exercent les sels dans la saponification des corps gras par le suc pancréatique. Mais, avant d'entrer dans le détail de notre travail sur ce

(1) Mellanby et Wooley (*loc. cit.*, p. 294) observent que l'addition de sucre de canne à un mélange de suc pancréatique et d'une *émulsion* à 50 p. 100 d'huile d'olive ne modifie pas la vitesse de la saponification, et ils semblent opposer ce résultat aux nôtres. Or, dès nos premières publications (**158**), nous avons pris soin d'indiquer que les corps qui augmentent la viscosité agissent très différemment suivant que le corps gras étudié est, ou non, émulsionné. Toute notre démonstration tendait à montrer que la glycérine agit là où elle peut améliorer l'émulsion, et là seulement. En réalité, l'expérience de Mellanby et Wooley, loin d'être en contradiction avec notre manière de voir, apporte au contraire un fait en faveur de son exactitude.

point, il convient de préciser la nature des actions à étudier en se fondant sur les phénomènes déjà connus relatifs à d'autres ferments.

Si l'on essaie de classer tous les faits apportés jusqu'à ce jour sur les actions qu'exercent les électrolytes sur les ferments solubles, on constate très nettement deux groupes d'actions parfaitement distinctes :

1° *L'électrolyte paraît faire partie intégrante de l'agent diastasique lui-même*, et c'est pourquoi on lui a donné le nom de *coferment*. Le ferment soluble peut alors être considéré comme un couple ; il comporte, d'une part, une matière de nature chimique entièrement indéterminée ; d'autre part, un sel. Sur ce point, les exemples abondent, incontestables ; chaque jour en amène la découverte de nouveaux.

Pas d'action coagulante du fibrinferment et pas de coagulation du lait sans sels de chaux (Arthus et Pagès, **11**, **12**) ; pas de coagulation de la pectine sans sels de chaux (Bertrand et Mallèvre, **29**) ; pas d'action peptique sans acide chlorhydrique (Langley et Edkins, **177**) ; pas d'action oxydante de la laccase sans sels de manganèse (Bertrand, **28**) ; pas d'action trypsique du suc pancréatique sans sels de chaux (Delezenne, **80**) ; pas d'action amylolytique du suc pancréatique sans chlorure de sodium (Bierry, Giaja et Henri, **33**), etc...

Dans tous ces cas, qui ne représentent d'ailleurs qu'une partie des faits observés, le sel joue un rôle de tout ou rien. S'il est présent, action ; s'il est absent, aucune transformation du zymolyte.

Donc, dans toute action diastasique, la première recherche à entreprendre est la suivante : le produit de sécrétion dont on sait qu'il exerce une action *in vivo* doit être essayé *in vitro*, et alors deux cas peuvent se présenter. Ou bien il est naturellement inactif et totalement inactif (cas de la trypsine du suc pancréatique) ; ou bien il est naturellement actif et énergiquement actif (cas de l'amylase du suc pancréatique).

S'il est naturellement inactif, il y a lieu de chercher à lui

conférer l'activité qu'il exerce *in vivo* par l'adjonction d'un électrolyte : l'adjonction d'un sel de chaux au suc pancréatique lui confère son pouvoir trypsique.

S'il est naturellement actif, il y a lieu de le débarrasser par dialyse de la totalité de ses électrolytes, de constater après cette opération s'il est encore agissant ou s'il a perdu toute activité et, dans ce dernier cas, chercher quel électrolyte peut la lui rendre : le suc pancréatique dialysé a perdu tout pouvoir amylolytique ; ce pouvoir réapparaît si l'on ajoute au liquide dialysé de très faibles quantités de chlorure de sodium.

Ce seront ces points que nous devrons tout d'abord examiner dans le cas de la lipase pancréatique.

2° *L'électrolyte exerce une action accélérante ou inhibitrice sur la marche du phénomène diastasique.* — Ici, nous n'avons plus affaire à une action de tout ou rien. Un suc naturel actif sur telle ou telle catégorie de corps pourra voir son action accélérée, ralentie ou parfois même totalement inhibée par la présence de divers électrolytes. Parfois, un même sel accélérera ou ralentira la vitesse de l'action suivant sa concentration.

L'adjonction de phosphates à la zymase accélère dans des proportions considérables la vitesse de la fermentation alcoolique (Wroblewski, **351** ; Buchner et Hahn, **56** ; Harden et Young, **127**) ; la papaïne est accélérée par le chlorure de sodium (Saccharof, **279**) ; la ptyaline est accélérée ou inhibée par le chlorure de sodium, suivant les concentrations présentes (Cole Sydney, **66**) ; l'amylase est inhibée par les sels de cuivre, d'argent, de mercure (Mac Guigan, **204**) ; l'action lipasique des extraits de foie et de pancréas est entravée par l'adjonction de fluorure de sodium (Kastle et Lœvenhart, **165**, **166** ; Lœvenhart et Peirce, **194**) ; la lipase du ricin est accélérée par les sels de manganèse (Hoyer, **148**), etc., etc...

Il convient donc de rechercher sur tout liquide diastasifère actif, — que cette activité soit immédiate ou obtenue secondairement par addition d'un coferment, — quelles influences exerce sur la marche de la réaction l'adjonction d'électrolytes divers, comment ces influences varient avec les concen-

trations, enfin quel en est le mode d'action. Ce sera le second degré de notre étude de l'action des électrolytes sur la lipase pancréatique.

Donc, deux points à envisager successivement :

1° L'activité naturelle du suc pancréatique seul et le rôle joué par les électrolytes dans cette activité ;

2° L'influence d'électrolytes divers à diverses concentrations sur l'action lipasique du suc pancréatique.

1° Activité naturelle du suc pancréatique et rôle des électrolytes dans cette activité. — *a.* Activité du suc naturel. — Que le suc pancréatique pur, normal, tel qu'il s'écoule du canal de Wirsung, exerce une action saponifiante sur les corps gras, c'est là un fait indiscutablement acquis depuis les mémorables recherches de Claude Bernard sur le rôle du pancréas dans la digestion des graisses. Bernard montre, en effet, qu'une solution d'huile neutre dans l'éther s'acidifie rapidement par addition de suc pancréatique et qu'il en est de même si l'on emploie, au lieu d'huile, un glycéride synthétique, la monobutyrine.

Toutes les recherches ultérieures, comme nous l'avons vu (V. p. 145 et suiv.) ont confirmé ce fait. Au surplus, les indications données au début de cette partie de notre travail établissent très nettement que le suc de sécrétine, dont nous avons montré par ailleurs qu'il possédait toutes les propriétés du suc normal (1), exerce seul une action saponifiante marquée.

Le suc pancréatique naturel est donc immédiatement actif sur les corps gras.

b. Role des électrolytes dans l'activité lipasique naturelle du suc. — Étant donnée l'activité naturelle constatée, la question se pose aussitôt de savoir si, comme dans le cas de l'amylase, cette activité est sous la dépendance des sels présents dans le suc.

Comment tenter de répondre à cette question? A l'heure actuelle, une seule technique est à notre disposition : rechercher si le suc naturel perd son activité par dialyse et, si oui,

(1) Voir E.-F. Terroine, *La sécrétion pancréatique*, Hermann, Paris, p. 46-50.

essayer de la lui rendre par addition des divers électrolytes qu'il contient normalement.

Nous avons donc soumis du suc pancréatique à la dialyse contre l'eau distillée et l'avons mis ensuite à agir sur des corps gras variés, soit seul, soit après addition de chlorure de sodium ou de carbonate de soude.

Expérience I. — Le suc, recueilli aseptiquement, est placé dans un dialyseur en collodion stérilisé. La dialyse contre l'eau distillée est poursuivie pendant douze jours, l'eau étant changée deux fois par jour. Au bout de ce temps, on prépare les mélanges ci-dessous indiqués; on les place au thermostat et l'on dose l'acidité formée après vingt-quatre heures de digestion à l'aide de NaOH N/20.

	Acidité en cc. de NaOH N/20.
10 centimètres cubes d'huile + 20 centimètres cubes eau distillée	0,8
10 centimètres cubes huile + 20 centimètres cubes suc dialysé	1,1
10 centimètres cubes d'huile + 20 centimètres cubes suc dialysé + CO^3Na^2, de manière à amener la concentration en ce sel à 2 p. 1 000	0,9
10 centimètres cubes d'huile + 20 centimètres cubes suc dialysé + NaCl, de manière à amener la concentration en ce sel à 8 p. 1 000	0,7

Expérience II. — Conditions identiques à celles de l'expérience précédente; mais l'essai d'activité est fait à l'aide de monobutyrine.

	Acidité en cc. de NaOH N/20.
10 centimètres cubes solution monobutyrine à 2 p. 100 + 20 centimètres cubes eau distillée	0,3
10 centimètres cubes solution monobutyrine à 2 p. 100 + 20 centimètres cubes suc dialysé	0,4
10 centimètres cubes solution monobutyrine à 2 p. 100 + 20 centimètres cubes suc dialysé + CO^3Na^2 de manière à amener la concentration en ce sel à 2 p. 1 000	0,6
10 centimètres cubes solution monobutyrine à 2 p. 100 + 20 centimètres cubes eau distillée + NaCl, de manière à amener la concentration en ce sel à 8 p. 1 000	0,9

Expérience III. — Conditions identiques, mais l'essai d'activité est fait à l'aide de butyrate d'éthyle.

	Acidité en cc. de NaOH N/20.
1/2 centimètre cube butyrate d'éthyle + 29cc,5 eau distillée	0,4
1/2 centimètre cube butyrate d'éthyle + 29cc,5 eau distillée + 10 centimètres cubes suc dialysé	0,4
1/2 centimètre cube butyrate d'éthyle + 29cc,5 eau distillée + 10 centimètres cubes NaCl, de manière à amener la concentration en ce sel à 8 p. 1 000	0,7

De ces trois expériences, il résulte très nettement que le suc pancréatique a perdu toute activité lipasique par la dialyse, mais il résulte également que les adjonctions de carbonate de soude et de chlorure de sodium n'ont exercé aucune action.

Pensant que la dialyse avait été trop longue, que pendant ce temps il pouvait y avoir altération spontanée du ferment, nous avons procédé à des essais de plus courte durée. D'autre part, craignant une action nocive de l'eau distillée, nous avons dialysé également contre le chlorure de sodium ou le carbonate de soude. On trouvera résumés ci-dessous les résultats de ces multiples essais.

Le suc est dialysé pendant des temps variables. Il y a lieu de noter que, même après vingt-quatre heures, dialysé contre l'eau ou le chlorure de sodium, il ne présente plus aucune réaction alcaline à la phénolphtaléine. Après dialyse, le suc est mis à agir sur l'huile au thermostat à 40°, pendant trois heures dix ; l'acidité formée est exprimée en centimètres cubes de NaOH N/20.

	Acidité après des durées de dialyse de :			
	24 h.	48 h.	72 h.	96 h.
2 centimètres cubes eau + 1 centimètre cube huile.....	1,2	1,2	1,2	1,2
2 centimètres cubes suc dialysé contre eau distillée + 1 centimètre cube huile	4,6	1,4	1,2	»
2 centimètres cubes suc dialysé contre NaCl N/7,5 + 1 centimètre cube huile	3,7	2,8	1,6	1,4
2 centimètres cubes suc dialysé contre CO^3Na^2 N/10 + 1 centimètre cube huile.....	0,9	0,3	0,3	»

Ces derniers essais nous montrent donc que la lipase disparaît très vite. Après quarante-huit heures de dialyse contre l'eau distillée, le suc est totalement inactif; une persistance un peu plus grande s'observe dans le cas de la dialyse contre NaCl; toutefois toute activité a disparu après soixante-douze heures ; la dialyse contre CO^3Na^2 accélère la disparition de la lipase.

On peut donc tirer de ces essais deux conclusions de fait :

1° Dialysé en sac de collodion contre l'eau distillée, le chlorure de sodium N/7,5, le carbonate de soude N/10, le suc pancréatique perd rapidement tout pouvoir saponifiant;

2° L'adjonction de chlorure de sodium ou de carbonate de soude à du suc dialysé contre l'eau distillée ne lui rend aucune activité.

Quelle conclusion tirer de ces faits en ce qui regarde la question posée? Aucune. Il nous est impossible, en effet, de savoir si les électrolytes jouent un rôle quelconque, et il nous a paru, dès l'acquisition de ces résultats, que la disparition du pouvoir lipasique dans le liquide dialysé devait être rapportée à une autre cause qu'à l'absence d'électrolytes.

Nous n'avons pas tenté d'analyser ces phénomènes, mais des recherches ultérieures ont essayé de leur donner une explication plausible. C'est ainsi que, s'appuyant sur les recherches de Rosenheim (274), Pekelharing (249) explique les faits ci-dessus par la séparation, grâce à la dialyse, d'un coenzyme dialysable de nature inconnue. S'il en était ainsi, l'adjonction à la substance dialysée du dialysat donnerait naissance à un mélange actif. Or, si les expériences de Rosenheim ont en effet été entreprises en vue de montrer qu'une telle séparation était bien effectuée par la dialyse dans la lipase du sérum, cet auteur ne rapporte aucun fait relatif au suc pancréatique. Nous pouvons ajouter que de telles expériences nous ont toujours donné des résultats négatifs.

Les observations faites par Slosse et Limbosh (*loc. cit.*) nous paraissent apporter une explication beaucoup plus vraisemblable de la disparition de la lipase dans le suc dialysé ; ces auteurs observent, en effet, qu'il suffit de placer le suc pancréatique au contact de lames de collodion pour voir disparaître totalement la lipase en quarante-huit heures ; le collodion a complètement absorbé le ferment. On comprend que, dans ces conditions, les dialyses contre collodion ne permettent pas de résoudre le problème du rôle des électrolytes dans le cas de la lipase.

En serait-il de même avec d'autres membranes dialysantes? C'est là un point que nous n'avons pas examiné. La question du rôle des électrolytes dans l'activité saponifiante du suc naturel reste donc entièrement posée.

De notre incapacité à la résoudre, il résulte que notre effort s'est surtout porté sur la seconde partie de l'étude : l'in-

fluence des sels sur la marche de la saponification des corps gras par le suc naturel actif.

2° **Influence des électrolytes sur l'activité lipasique du suc pancréatique.** — L'étude de l'action des sels sur une vitesse de réaction se subdivise assez naturellement en deux parties : dans une première, faisant appel à des sels possédant un anion commun et des cathions variés, on étudie l'influence des cathions ; dans une seconde, au contraire, faisant appel à des sels possédant un cathion commun et des anions variés, on étudie l'influence des anions. C'est le plan que nous avons suivi dans cette recherche, en en limitant toutefois l'étendue aux corps qui, soit par leur présence dans les liquides physiologiques, soit par les propriétés manifestées par eux dans d'autres actions diastasiques, nous ont paru présenter le plus d'intérêt.

a. Influence des anions. — Prenant comme ion commun le sodium, à la fois par suite de sa présence dans tous les liquides physiologiques, de la facilité de se procurer des séries étendues de sels, de la grande solubilité de la plupart de ses composés, nous avons envisagé successivement trois séries d'anions :

α. Les ions halogénés (chlore, brome, iode, fluor) ;

β. Les azotate, sulfate, oxalate ;

γ. Les phosphates.

α. *Action comparée des divers composés halogénés du sodium.* — Peu d'études avaient porté sur l'influence qu'exercent les chlorure, bromure, iodure et fluorure de sodium sur les actions lipolytiques lorsque nous avons commencé nos recherches.

La plus étendue, la seule qui ait laissé quelque trace est relative à l'action du fluorure de sodium ; c'est celle de Lœvenhart poursuivie en collaboration d'abord avec Kastle (**165**, **166**), ensuite et surtout avec Pearce (**194**) (1).

Quatre faits peuvent se dégager de l'étude de Lœvenhart et de ses collaborateurs, études faites à l'aide d'un extrait

(1) Nous avons délibérément laissé de côté des études telles que celles de Nicholls (**244**) ou de Falk (**95**), dans lesquelles ont été uniquement utilisées des préparations commerciales de pancréatine.

aqueux trouble de pancréas obtenu par action de l'eau sur du tissu frais broyé avec du sable :

1° L'adjonction de très petites quantités de fluorure de sodium (1/500000 à 1/50000) provoque des accélérations de l'action saponifiante de l'extrait sur l'huile, accélérations qui varient suivant les expériences de 5 à 13 p. 100. Et ce ne sont pas là des faits aberrants. « Nous avons fréquemment observé, écrivent les auteurs, de telles accélérations lors de l'emploi de très petites quantités de fluorure de sodium. »

2° L'adjonction de fluorure de sodium en quantités plus élevées retarde la saponification, mais il y a lieu de noter que la valeur de l'inhibition n'est pas très élevée : pour une concentration de 1/5000, l'inhibition n'est que de 3 p. 100 ;

3° L'action inhibitrice du fluorure de sodium est beaucoup plus marquée dans la saponification du butyrate d'éthyle que dans celle de l'huile ;

4° Les autres sels halogénés ne jouissent pas de propriétés semblables à celles du fluorure de sodium.

Sans nier la valeur des faits apportés par Lœvenhart, on ne peut cependant les accepter sans critique et surtout admettre l'application pratique qu'il en propose de faire pour la détection des fluorures dans les substances alimentaires (Lœvenhart et Amberg, 7), ce qui suppose implicitement que l'action des fluorures sur la lipase est spécifique.

Laissons de côté la critique relative à l'emploi d'un extrait trouble de pancréas, bien qu'il y ait cependant un intérêt de premier ordre à utiliser du suc pancréatique, tant en vue des conclusions physiologiques éventuelles que pour avoir dans le mélange le minimum d'actions aberrantes dues à l'influence des sels sur les colloïdes présents. Mais il y a dans les travaux de Lœvenhart et de ses collaborateurs une lacune qui interdit toute conclusion : l'étude comparée à des concentrations variées des sels de la série chimique dont fait partie le fluorure de sodium n'est pas faite.

Cependant Lœvenhart et Peirce écrivent eux-mêmes que c'est une règle que les substances qui inhibent à forte dose accélèrent à dose faible. Pourquoi donc n'avoir pas étudié les quatre sels, — chlorure, bromure, iodure, fluorure, — à

des concentrations diverses, n'avoir pas cherché si tous ne peuvent pas être tantôt accélérateurs, tantôt inhibiteurs et pourquoi surtout, puisque cette étude n'a pas été faite, aboutir à une sorte de séparation qualitative du fluorure de sodium de ses homologues de la même série.

Dans ces conditions, nous avons estimé qu'il était indispensable de reprendre systématiquement l'étude des quatre sels, mais en faisant agir ces corps dans une marge très étendue de concentrations.

Tous nos essais ont été faits à l'aide de sels du commerce, plusieurs fois recristallisés, à des concentrations variant de N/300 à 3 N. Les mélanges, dont tous les constituants sont préalablement portés à 40°, sont placés au thermostat pendant un même temps pour chaque expérience: Au bout de ce temps, l'intensité de la saponification est évaluée par un dosage acidimétrique suivant notre technique habituelle. Nous nous sommes, bien entendu, assurés par de nombreux dosages témoins que l'adjonction des sels ne modifiait pas sensiblement le moment du virage et qu'aucune cause d'erreur importante n'était à craindre de ce fait (1).

Nous avons fait porter nos expériences soit sur le suc seul, soit sur le suc additionné de sels biliaires. On voit, en effet, tout l'intérêt que présente pour la compréhension des phénomènes normaux de la digestion la deuxième catégorie d'essais. Les résultats sont consignés dans les tableaux LXXXIV et LXXXV.

Plusieurs faits se dégagent très nettement de ces essais. Tout d'abord, il est incontestable que tous les sels expérimentés, — chlorure, bromure, iodure et fluorure de sodium, — accélèrent notablement, parfois considérablement, la saponification de l'huile par le suc pancréatique. Dans certains cas, — chlorure de sodium N/15 dans l'expérience IV, — la quantité saponifiée est près de cinq fois plus élevée dans le mélange salin que dans le témoin. En ce qui regarde l'accélération, il n'y a donc aucune différence qualitative entre l'action de ces sels ; tous possèdent la propriété d'activer l'action de la lipase pancréatique.

Il y a là un fait qui, — tout au moins en ce qui regarde le chlorure de sodium, — n'est pas dénué d'intérêt physiolo-

(1) Il n'en serait pas de même si l'on utilisait des sels ammoniacaux. Dans ce cas, le virage à la phénolphtaléine ne se produit plus, et le dosage, tel que nous le pratiquons habituellement, est impossible.

TABLEAU LXXXIV

Action des sels halogénés de sodium sur la saponification de l'huile par le suc pancréatique.

Expérience I. — (Tous les mélanges contiennent 4 centimètres cubes d'huile ; les chiffres représentent le nombre de centimètres cubes de NaOH N 10 nécessaires pour neutraliser. Après saponification totale, il aurait fallu 125 centimètres cubes de NaOH N 10. Durée d'action : six heures.)

NATURE du sel.	CONCENTRATIONS.						
	0.	N/20.	N/10.	N/4.	N/2.	N.	2 N.
NaCl	14,7	25,5	27,9	19,6	10,0	11,8	5,1
NaBr	14,7	31,8	30,6	22,1	12,9	1,8	1,7
NaI	14,7	17,5	25,2	22,7	2,7	1,5	1,6
NaF	14,7	7,7	»	»	»	»	»

Expérience II. — (Tous les mélanges contiennent 4 centimètres cubes d'huile : les chiffres représentent le nombre de centimètres cubes de NaOH N 20 nécessaires pour neutraliser. Saponifiée en totalité, la quantité d'huile présente aurait exigé pour sa neutralisation 250 centimètres cubes de NaOH N 20. Durée d'action : six heures.)

NATURE du sel.	CONCENTRATIONS.						
	0.	N/400.	N/20.	N/10.	N/2.	N.	2 N.
NaCl	7,9	9,1	16,8	18,8	20,8	19,8	17,0
NaBr	7,9	12,3	18,9	21,1	20,8	8,8	3,1
NaI	7,9	9,8	15,6	19,1	12,6	2,6	2,4
NaF	7,9	13,6	11,2	»	»	»	»

Expérience III. — (Tous les mélanges contiennent 1 centimètre cube d'huile ; les chiffres représentent le nombre de centimètres cubes NaOH N/20 nécessaires pour neutraliser. Saponifiée en totalité, la quantité d'huile présente aurait exigé pour sa neutralisation 62 centimètres cubes de NaOH N 20. Durée d'action : six heures trente-cinq.)

NATURE du sel.	CONCENTRATIONS.							
	0.	N/300.	N/60.	N/20.	N/7,5.	N/3.	4 N/3.	2 N.
NaCl	4,1	5,5	13,4	13,4	14,2	16,8	6,5	5,6
NaBr	4,1	8,2	13,5	13,5	15,8	13,1	3,8	2,3
NaI	4,1	8,0	12,6	14,7	16,3	10,1	1,5	1,1
NaF	4,1	9,9	13,3	10,0	»	»	»	»

Expérience IV. — (Conditions identiques. Durée d'action : quatre heures quarante-cinq.)

NATURE du sel.	CONCENTRATIONS.					
	0.	N/120.	N/30.	N/15.	N/3.	3 N.
NaCl.....	3,2	4,6	11,6	15,8	12,0	6,7
NaBr.....	3,2	3,5	4,9	9,5	12,8	2,0
NaI.....	3,2	2,8	4,1	9,6	»	»
NaF.....	3,2	4,3	5,6	8,3	»	»

Expérience V. — (Conditions identiques. Durée d'action : cinq heures trente.)

NATURE du sel.	CONCENTRATIONS SALINES.					
	0.	N/120.	N/30.	N/15.	N/3.	3 N.
NaCl.....	4,5	7,3	7,7	11,4	17,0	9,5
NaBr.....	4,5	7,6	8,0	11,7	14,4	3,5
NaI.....	4,5	6,0	7,5	8,4	5,6	1,9
NaF.....	4,5	5,9	6,4	6,6	»	»

TABLEAU LXXXV

Action des sels halogénés de sodium sur la saponification de l'huile par le suc pancréatique additionné de sels biliaires.

Expérience I. — (Tous les mélanges contiennent 1 centimètre cube d'huile; les chiffres représentent le nombre de centimètres cubes de NaOH N/20 nécessaires pour neutraliser. Saponifiée totalement, la quantité d'huile présente aurait exigé pour sa neutralisation 62cc,5 de NaOH N/20. Durée d'action : six heures.)

NATURE du sel.	CONCENTRATIONS SALINES.									
	0.	N/300.	N/120.	N/30.	N/15.	N/7,5.	N/3.	4/3 N.	2 N.	3 N.
NaCl.....	5,5	8,0	9,4	10,5	12,5	12,0	14,2	7,6	7,7	6,1
NaBr.....	5,5	7,2	8,9	»	»	»	11,5	2,8	2,4	1,8
NaI.....	5,5	9,3	9,7	»	9,5	9,0	8,0	1,6	1,5	1,0
NaF.....	5,5	7,6	8,2	9,0	6,5	»	»	»	»	»

Expérience II. — (Conditions identiques. Durée d'action : six heures.)

NaCl.....	14,2	15,7	16,3	17,0	23,6	21,6	17,8	14,4	10,5	7,3
NaBr.....	14,2	19,4	23,4	22,6	20,4	22,2	19,1	3,5	2,6	2,0
NaI.....	14,2	15,8	21,2	22,0	18,5	15,3	11,7	1,8	1,7	1,5
NaF.....	14,2	14,3	19,9	18,8	15,3	»	»	»	»	»

gique ; des concentrations telles que celle de N/15 qui, sans être toujours les plus actives, sont cependant très actives, peuvent parfaitement être réalisées dans l'intestin, lors de la neutralisation du chyme gastrique. C'est donc un facteur qui doit entrer en ligne de compte lorsqu'on discute la vitesse et l'intensité des actions saponifiantes qui s'observent dans la lumière du tube digestif par rapport à la lenteur et à la faiblesse relatives de l'action que le suc exerce *in vitro*.

Mais, s'il ne saurait être fondé aucune distinction qualitative, au point de vue de leurs propriétés accélérantes, entre les sels, il n'en est pas de même en ce qui regarde la quantité, les concentrations actives. Si nous examinons, en effet, les expériences des tableaux LXXXIV et LXXXV, nous pouvons constater que la concentration pour laquelle s'observe la saponification la plus élevée est différente et même très différente, suivant la nature du sel présent. D'une manière générale, la concentration pour laquelle s'observe le maximum d'action s'abaisse suivant qu'on passe du chlore au brome, à l'iode et enfin au fluor.

Ainsi, dans l'expérience II, la saponification a atteint sa plus grande valeur pour une concentration de N/2 dans le cas du chlorure de sodium, de N/10 dans le cas des bromure et iodure, de N/400 dans le cas du fluorure. Dans l'expérience III, le maximum est atteint pour une concentration en chlorure de sodium de N/3, de N/7.5 en bromure et en iodure, de N/60 en fluorure.

Le second fait observé, qui est d'ailleurs corrélatif de l'existence d'un optimum d'activation pour une concentration donnée, c'est qu'à de certaines concentrations les quatre sels inhibent l'action saponifiante. Là encore, aucune différence entre les divers sels : pourvu qu'on atteigne les concentrations nécessaires, — on ne les atteint pas toujours avec le fluorure de sodium par suite de sa faible solubilité, — on observe dans tous les cas l'action inhibitrice. Mais là aussi, s'il n'y a pas de différence qualitative, il y a une différence quantitative, corollaire évident de l'existence d'un optimum d'accélération, variable suivant les divers sels. Le chlorure de sodium voit diminuer son pouvoir activant plus tard et

moins rapidement que le bromure, l'iodure et le fluorure ; et pour une même concentration inhibitrice pour tous les sels, les pouvoirs inhibiteurs se classent dans le même ordre croissant : chlore, brome, iode, fluor.

Ainsi, dans l'expérience I, nous voyons que le chlorure de sodium est encore activant à N/4, alors que le fluorure est déjà inhibiteur à N/20 ; dans l'expérience II, nous voyons que, pour une concentration normale, la présence du chlorure de sodium a plus que doublé la valeur de la saponification (de 7,9 à 19,8); celle du bromure l'a à peine modifiée (7,9 à 8,8), car il est déjà et depuis longtemps dans la phase décroissante ; celle de l'iodure l'a rendu trois fois plus faible (7,9 à 2,4) ; mêmes faits dans toutes les autres expériences.

Au total, nous pouvons donc conclure très nettement que, dans leur action sur la saponification de l'huile par le suc pancréatique, les chlorure, bromure, iodure et fluorure de sodium possèdent qualitativement des propriétés identiques; tous peuvent accélérer la saponification, tous peuvent l'inhiber (1).

Mais l'influence des éléments halogènes se différencie très bien quantitativement. Si tous accélèrent, ils ne le font pas pour les mêmes concentrations ; si tous inhibent, le pouvoir inhibiteur n'apparaît pas pour la même concentration. Et le classement des sels est très net ; il résulte du point où se trouve le maximum d'accélération, maximum qui est une résultante des deux actions de sens inverse. Ce point est à une concentration d'autant moins élevée qu'on passe du chlore au brome, du brome à l'iode, de l'iode au fluor.

Il résulte évidemment de ce classement que, s'adressant au chlorure, on sera plus particulièrement frappé par les propriétés activantes, puisqu'elles se maintiennent fréquemment jusqu'à des concentrations trois fois normales et que, considérant, au contraire, le cas du fluorure de sodium, on sera plus particulièrement frappé par ses propriétés retardatrices, puisque,

(1) Il convient de noter que, si le pouvoir activant du chlorure de sodium présente un réel intérêt physiologique, il n'en est pas de même de la propriété inhibitrice. Cette dernière ne se manifeste en effet qu'à des concentrations extrêmement élevées et n'ayant aucune chance d'être normalement réalisées dans le tube digestif.

dans certains cas (expérience I), elles sont déjà très nettes pour une concentration de N/10. Ces faits montrent à quelles erreurs on s'expose ou bien en étudiant un sel, indépendamment de ses homologues, ou bien en comparant deux sels uniquement à une même concentration; ces procédés d'étude aboutissent bien souvent à l'affirmation d'une spécificité d'action, — action du fluorure sur la lipase, — qui s'évanouit lorsqu'on soumet le fait signalé à une analyse plus approfondie. D'autres faits viendront d'ailleurs nous confirmer tout à l'heure l'absence de toute spécificité de la propriété inhibitrice du fluorure de sodium.

β. *Azotate, sulfate, oxalate.* — Nous avons conduit la recherche en ce qui concerne les azotate, sulfate et oxalate, exactement comme dans le cas précédent ; nous nous sommes adressé là encore au sel de soude, ce qui nous a permis, dans chaque série, d'établir une comparaison avec le chlorure de sodium, dont les effets nous étaient connus par nos expériences antérieures. Les résultats des essais sont consignés dans le tableau LXXXVI.

TABLEAU LXXXVI

Action des azotate, sulfate et oxalate de sodium sur la saponification de l'huile par le suc pancréatique.

Expérience I. — (Tous les mélanges contiennent 1 centimètre cube d'huile ; les chiffres représentent le nombre de centimètres cubes de NaOH N/10 nécessaires pour neutraliser. Saponifiée totalement, la quantité d'huile présente aurait exigé pour la neutralisation des acides formés 31cc,25. Durée d'action : six heures quarante-cinq.)

NATURE du sel.	CONCENTRATIONS SALINES.				
	0.	N/30.	N/15.	N/3.	3 N.
NaCl	4,3	4,8	5,1	6,3	2,0
$NaNO^3$	4,3	4,3	4,2	5,6	2,6
Na^2SO^4	4,3	4,6	4,4	7,9	7,9
$Na^2C^2O^4$	4,3	5,1	5,6	»	»
Expérience II. — (Conditions identiques. Durée d'action : six heures.)					
NaCl	3,5	5,0	5,5	9,6	6,0
$NaNO^3$	3,5	5,9	6,9	9,1	4,1
Na^2SO^4	3,5	5,7	7,0	10,3	12,0
$Na^2C^2O^4$	3,5	4,5	7,3	»	»

L'azotate de soude se comporte sensiblement de la même manière que le chlorure de sodium; le maximum d'accélération se produit au même point ; l'accélération ou l'inhibition pour une même concentration sont du même ordre. Quant au sulfate et à l'oxalate, nous n'avons constaté que des accélérations. L'impossibilité d'obtenir des concentrations plus élevées, les essais étant évidemment limités par la solubilité des sels, fait que nous ne pouvons savoir si l'on peut, avec ces corps, obtenir également les phénomènes d'inhibition.

γ. *Phosphates.* — L'étude de la question de l'action des phosphates de soude nous a paru impossible. Nous avons en effet constaté l'importance considérable de la réaction du milieu. Or on ne peut ajouter un phosphate de soude sans modifier cette réaction, et cette modification peut être notable si la concentration est élevée : le phosphate monosodique est acide; les phosphates di et trisodiques sont alcalins.

Il nous a paru que, dans ces conditions, les résultats que l'on obtiendrait en présence de phosphates seraient passibles d'une double interprétation, qu'il serait impossible de différencier ce qui revient à la modification de la réaction de ce qui doit être attribué au rôle propre de l'ion PO^4. Nous n'avons donc pas cru devoir entreprendre une telle recherche.

b. Influence des cathions. — Opérant sur un extrait aqueux de pancréas, M. Pottevin (**261**) constate que le pouvoir lipolytique en est augmenté par l'adjonction de sels de métaux alcalino-terreux et particulièrement de chlorure et d'acétate de calcium. Kanitz retrouve la même action accélérante lors de la saponification d'émulsions alcalines d'huile par des extraits de pancréas, s'il ajoute quelques gouttes d'une solution normale de chlorure de calcium ; par contre, l'acétate lui paraît sans action. Magnus signale une activation sensible de l'action lipasique du suc pancréatique par le sulfate de manganèse, activation que Bradley ne peut retrouver sur le suc humain. Bradley signale, d'autre part, que le sulfate de cuivre inhibe totalement la saponification de l'huile par le suc humain pour des concentrations supérieures à 0,07 p. 100 ; la même action inhibitrice s'exerce dans le cas

du dédoublement du butyrate d'éthyle, mais elle disparaît dès que la concentration est inférieure à 0,05 p. 100. Ici encore, comme dans la plupart des études entreprises sur les électrolytes, les recherches ne sont pas comparatives ; elles portent sur un sel isolé de ses homologues, et, quand différentes concentrations sont étudiées, la marge de ces concentrations est beaucoup trop peu étendue.

Pour toutes ces raisons, nous avons été amenés à envisager à nouveau la question de l'action des cathions sur la saponification ; nous en subdivisons l'étude en deux parties :

L'action des ions alcalins et alcalino-terreux ;

L'action des sels des métaux lourds.

α. *Action des ions alcalins et alcalino-terreux.* — L'ion commun auquel nous nous sommes adressé est le chlore. Nous avons donc étudié l'action des chlorures de sodium, potassium, baryum, magnésium et calcium.

La technique a été essentiellement la même que dans les précédents essais. Toutefois, comme dans le cas des sels alcalino-terreux, par suite de l'alcalinité du suc, il apparaît un léger trouble et parfois même un précipité, au lieu de laisser les mélanges en digestion au repos, nous les avons soumis à une agitation constante, afin d'avoir toujours un mélange homogène et de diminuer au moins dans une certaine mesure les différences de pouvoir précipitant des divers sels étudiés. Les résultats obtenus sont groupés dans le tableau LXXXVII.

En ce qui concerne les deux chlorures alcalins expérimentés, on voit qu'ils se comportent d'une manière à peu près identique ; les variations de saponification sont de même sens pour les mêmes concentrations et, de plus, pour une même concentration saline, l'accélération observée est sensiblement la même dans les deux cas.

En ce qui concerne les sels alcalino-terreux, nous trouvons là encore une phase d'accélération qui aboutit à un maximum, puis une inhibition. Toutefois, le maximum d'accélération s'obtient avec le magnésium et le baryum pour des concentrations beaucoup plus faibles qu'avec le sodium. D'autre part, l'action activante du chlorure de calcium est peu marquée.

TABLEAU LXXXVII

Action des chlorures alcalins et alcalino-terreux sur la saponificat ion de l'huile par le suc pancréatique.

Expérience I. — (Tous les mélanges contiennent 1 centimètre cube d'huile ; les chiffres représentent le nombre de centimètres cubes de NaOH N/10 nécessaires pour neutraliser. Totalement saponifiée, la quantité d'huile présente aurait exigé pour sa neutralisation 31cc,25. Durée d'action : six heures quinze.)

CONCENTRATIONS salines.	NaCl.	KCl.	$MgCl^2$.	$BaCl^2$.	$CaCl^2$.
0	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
N/300	7,5	8,3	9,4	9,2	9,5
N/120	8,3	9,3	12,7	13,4	9,1
N/30	9,2	11,0	11,4	11,9	7,8
N/15	12,5	11,5	10,7	9,4	5,3
Expérience II. — (Conditions identiques. Durée d'action : six heures.)					
0	11,2	11,2	11,2	11,2	11,2
N/600	11,0	12,6	11,4	12,7	»
N/120	13,5	13,3	15,1	14,7	13,3
N/30	15,7	13,6	14,2	12,5	9,2
N/15	15,4	15,3	9,8	11,3	5,3
Expérience III. — (Conditions identiques. Durée d'action : six heures.)					
0	12,1	»	12,1	12,1	12,1
N/120	12,2	»	14,6	13,3	12,9
N/30	13,6	»	13,0	11,3	9,3
N/15	12,0	»	10,8	9,8	7,0
Expérience IV. — (Conditions identiques. Durée d'action : huit heures.)					
0	5,6	»	5,6	5,6	5,6
N/120	5,8	»	8,2	5,8	4,2
N/30	6,9	»	7,0	7,5	»
N/15	6,1	»	6,3	6,1	4,1

Au total, nous retrouvons ici encore une même manière de se comporter des différents sels, en ce qui regarde la nature des actions, mais avec des différences quantitatives (1).

(1) Pekelharing (*loc. cit.*) a repris, trois ans après la publication des résultats essentiels de notre travail, l'étude de l'action des électrolytes — NaCl, NaBr, NaI, NaF, KCl, $CaCl^2$, $MgCl^2$ et $BaCl^2$ — sur le pouvoir saponifiant du pancréas. Le ferment employé par lui est une solution glycérinée d'un précipité provoqué par l'adjonction d'acide acétique à un extrait aqueux de pancréas.

3. *Sels des métaux lourds.* — Une raison identique à celle qui nous avait amené à ne pas poursuivre l'étude de l'action des phosphates nous a déterminé à laisser également de côté celle de l'action des sels de métaux lourds : presque tous ces sels, — sels de cuivre, de mercure, de manganèse, etc., — présentent, en effet, en solution, une acidité très marquée. D'autre part, ils sont énergiquement précipités par le carbonate de soude du suc pancréatique.

Il y a donc là trop d'actions aberrantes, indépendantes de l'action même du sel sur les propriétés saponifiantes ; trop de facteurs varient simultanément par l'adjonction de ces corps pour que les résultats des essais aient une signification facile à dégager.

3° **Mode d'action des électrolytes.** — Les observations rapportées dans les précédents paragraphes ne laissent aucun doute sur le fait que l'adjonction d'électrolytes modifie très sensiblement le cours de la saponification de l'huile par le suc pancréatique. Il nous reste à essayer de dégager la signification de l'action de sens opposé exercée par les sels suivant les concentrations utilisées : accélération et inhibition.

Bien que les séries d'essais rapportés par Pekelharing portent sur une marge de concentrations beaucoup moins étendue que les nôtres, il y a lieu de noter que ces résultats confirment complètement ce que nous avions avancé sur l'influence accélérante des chlorure, bromure, iodure et fluorure de sodium, des chlorures de potassium, de magnésium et de baryum. En particulier, Pekelharing signale expressément que le fluorure de sodium peut accélérer la saponification, mais lorsqu'il se trouve en quantités moindres que le chlorure ou le bromure.

La seule différence qu'il y ait lieu de relever entre les résultats de Pekelharing et les nôtres est relative à l'action du $CaCl^2$. Pekelharing observe une influence accélérante de ce dernier sel, beaucoup plus importante que celle signalée par nous ; il attribue cette contradiction aux différences de conditions expérimentales, ce qui est en effet très vraisemblable.

Mellanby et Wooley insistent sur le fait qu'ils n'ont pas retrouvé l'activation signalée par nous des électrolytes. Sur quoi se fondent-ils? Sur une seule expérience avec trois électrolytes : NaCl, $CaCl^2$, $MgCl^2$ et à une seule concentration : N/30. Or, si Mellanby et Wooley avaient bien voulu lire attentivement notre travail, avant de mettre leurs résultats en opposition avec les nôtres, ils auraient pu voir qu'à une telle concentration l'accélération avec $MgCl^2$ est toujours très faible et qu'avec $CaCl^2$ on se trouve alors le plus souvent dans la phase inhibitrice. Reste la seule expérience avec le chlorure de sodium ; or, dans ce cas, Mellanby et Wooley constatent une accélération, laquelle, bien que faible, — 3,8 contre 3,3 — n'en existe pas moins. Au total, si les conclusions formulées par Mellanby et Wooley s'opposent aux nôtres, par contre, les résultats de leur unique expérience les confirment.

L'hypothèse qui nous a paru devoir être examinée, celle qui a guidé notre travail, c'est que l'adjonction de sels modifie l'état de liaison de l'huile avec l'eau, plus exactement avec la liqueur alcaline qu'est le suc pancréatique.

Lorsqu'on mélange le suc et l'huile, il se produit une émulsion. La stabilité de cette émulsion, sa finesse sont sous la dépendance de l'alcalinité du mélange ; par conséquent, l'émulsion sera d'autant plus fine et d'autant plus stable que la proportion de matières alcalines, c'est-à-dire la proportion de suc sera plus élevée. Mais, pour une même proportion de suc, il est possible d'augmenter par l'agitation, par l'adjonction de substances visqueuses, la stabilité et la finesse de l'émulsion ; il est également possible de les diminuer, ne serait-ce que par la simple dilution avec de l'eau.

Dans ce cas, toute augmentation et de la stabilité et de la finesse, c'est-à-dire toute tendance à avoir un mélange plus homogène, aboutissant à une augmentation de la surface d'attaque, détermine une accélération de la saponification. Toute action de sens inverse provoque, au contraire, une inhibition.

Or, il n'est pas douteux que l'état d'une suspension, — qu'il s'agisse d'une solution colloïdale, d'une émulsion, d'une suspension mécanique, — est considérablement influencé par la présence d'électrolytes. Les traités spéciaux sur les propriétés des solutions abondent en faits de ce genre (Voir par exemple A. Muller, *Allgemeine Chemie der Kolloide*, p. 58 et suiv.), auxquels nous ne pouvons ici que faire allusion. Rappelons, à titre d'exemple, que Hardy a montré l'action précipitante qu'exercent les sels sur une suspension de mastic, dont les caractères physiques rappellent une fine émulsion grasse, et qu'il a pu établir que les différents électrolytes exerçaient leur action précipitante à des concentrations très éloignées. Rappelons d'autre part que, si l'on a été très généralement frappé par la propriété qu'ont les sels, à des concentrations plus ou moins élevées, de précipiter les substances en suspension dans l'eau, certains auteurs, et en particulier Jordis (156), ont montré que la présence de petites quantités de sels peut exercer une action stabilisante sur une

solution colloïdale. Au surplus, il est un fait bien connu des physiologistes et dans lequel on constate la double action d'un électrolyte suivant sa concentration : c'est la manière de se comporter des globulines. Les globulines, insolubles dans l'eau pure, se dissolvent grâce à la présence de petites quantités de chlorure de sodium, mais sont précipitées de la solution ainsi formée si on sature de chlorure de sodium. Ainsi une faible concentration favorise la liaison avec l'eau, une forte concentration la diminue puis la supprime.

N'est-ce donc pas dans une simple modification de l'état physique des mélanges en digestion que doit être recherchée l'explication du rôle des électrolytes? Additionnés en petite quantité au mélange de suc alcalin et d'huile, ils tendent à maintenir les gouttelettes qui s'y trouvent en suspension ; ajoutés en quantités élevées, ils tendent au contraire à séparer la phase aqueuse de la phase grasse.

Pour vérifier si cette hypothèse contient au moins une part de vérité, des expériences doivent être instituées dans lesquelles on éliminera autant que possible l'influence qu'exerce le sel sur la liaison du corps à saponifier avec l'eau. Dans ce cas, si l'hypothèse formulée est entièrement inexacte, en diminuant ou en supprimant la modification que le sel peut apporter à l'état physique des mélanges, nous ne devons faire disparaître aucun des phénomènes observés. Si, au contraire, l'hypothèse est entièrement exacte, si elle s'applique à la totalité des faits, tous les phénomènes d'accélération ou d'inhibition vont s'évanouir quand le sel ne pourra modifier la liaison du corps gras et de l'eau. Mais il se peut aussi qu'une partie seulement des phénomènes soit passible de l'explication proposée ; dans ce cas, nous ne retrouverons que partiellement ces phénomènes.

Trois catégories d'expériences peuvent être tentées pour élucider ces questions, pour rechercher s'il existe une action propre du sel et ce qu'elle est en dehors de son intervention possible dans la liaison de l'eau et du corps gras :

a. On s'adressera à des corps entièrement solubles dans l'eau, — éthers ou glycérides, — et non séparables du solvant, même en présence de concentrations salines élevées ;

b. On s'adressera, comme précédemment, à de l'huile, mais au lieu de laisser les mélanges au thermostat en les agitant simplement de temps en temps, on les soumettra à une agitation intense et continue, de manière à maintenir dans tous les cas une émulsion parfaite et d'une finesse aussi voisine que possible pour tous les mélanges ;

c. Enfin on s'adressera à des graisses solides, dont la surface de contact avec le suc ne peut évidemment être modifiée par aucune adjonction saline.

Nous avons réalisé successivement ces trois catégorie d'essais.

a. Action des sels sur les éthers et les glycérides solubles. — Notre recherche a porté sur trois corps solubles : deux éthers, l'acétate de méthyle et le butyrate d'éthyle et un glycéride, la triacétine.

Dans une première série (exp. I, tableau LXXXVIII). nous avons comparé l'action du chlorure de sodium à concentrations variées sur les trois corps; dans une seconde série, utilisant tantôt le butyrate d'éthyle, tantôt la triacétine, nous avons comparé les actions des chlorure, bromure, iodure et fluorure. Les résultats sont consignés dans le tableau LXXXVIII.

Un fait extrêmement net ressort de cette première catégorie d'expériences : en aucun cas, les électrolytes n'ont intensifié la saponification ; au contraire, la seule action observée est une inhibition, et cela quelle que soit la nature de l'électrolyte et quelle que soit la nature du zymolyte.

En ce qui concerne donc l'hypothèse examinée, il est certain qu'elle ne peut expliquer les phénomènes d'inhibition, la présence de sels n'entraînant aucune modification de la solution.

Par contre, il est curieux de constater que toute action accélérante a disparu, et l'on peut considérer ce fait comme un élément de preuve en faveur de l'idée que l'accélération, dans le cas de l'huile, est due à une amélioration de l'émulsion. Les autres catégories d'essais nous donneront tout à l'heure de nouveaux éléments de discussion sur ce point.

TABLEAU LXXXVIII

Action des électrolytes sur la saponification des éthers et des glycérides solubles par le suc pancréatique.

Expérience I. — (Les chiffres représentent le nombre de centimètres cubes de NaOH N/20 nécessaires pour neutraliser. Le pourcentage du dédoublement est obtenu en multipliant ces chiffres par 2. Durée d'action : cinq heures cinquante.)

SUBSTANCES SOUMISES à l'action du suc.	CONCENTRATIONS EN NaCl.					
	0.	N/120.	N/30.	N/15.	N/3.	3 N.
Acétate de méthyle.	8,1	7,9	7,7	7,4	6,2	5,7
Triacétine	9,8	9,2	9,1	9,4	8,2	3,7
Butyrate d'éthyle....	9,1	8,2	7,0	5,7	4,1	1,4

Expérience II. — (Mêmes conditions ; l'action porte sur le *butyrate d'éthyle*. Durée d'action : six heures).

NATURE DES sels.	CONCENTRATIONS SALINES.							
	0.	N/350.	N/70.	N/23.	N/8,75.	N/3,5.	4/3,5 N.	1,7 N.
NaCl.....	4,3	3,7	3,7	3,7	3,5	2,7	2,2	1,5
NaBr.....	4,3	3,9	3,4	3,6	3,0	2,3	2,3	1,6
NaI.....	4,3	2,9	2,9	»	»	2,1	1,5	0,5
NaF.....	4,3	1,5	0,7	0,2	»	»	»	»

Expérience III. — (Mêmes conditions ; l'action porte sur la *triacétine*. Durée d'action : six heures.)

NATURE des sels.	CONCENTRATIONS SALINES.								
	0.	N/300.	N/60.	N/20.	N/7,5.	N/3.	4/3 N	2 N.	3 N.
NaCl....	4,0	4,3	4,5	4,0	3,9	3,9	3,6	3,0	3,00
NaBr....	4,0	3,8	3,7	3,8	3,3	2,8	1,5	1,5	1,10
NaI.....	4,0	3,4	3,8	3,0	2,8	1,7	0,4	0,1	0,05
NaF.....	4,0	1,7	1,3	0,8	»	»	»	»	»

Mais nous ne pouvons pas abandonner le groupe de faits acquis dans le cas des corps solubles sans noter que, là encore, il n'existe aucune distinction qualitative spécifique entre le mode d'action des différents sels, mais seulement une distinc-

tion quantitative, laquelle donne lieu à un classement identique à celui déjà fait dans le cas de la saponification de l'huile; les propriétés inhibitrices croissent du chlore au brome, du brome à l'iode, de l'iode au fluor. Dans l'expérience II, la valeur de l'inhibition est la même pour une concentration 1,7 N en NaCl, 4/3,5 N en NaI, N/350 en NaF; dans l'expérience I, l'inhibition est la même pour une concentration 4/3 N en NaBr, N/3 en NaI, N/300 en NaF.

Si nous prenons une même concentration, N/20 par exemple dans le cas de l'expérience III, nous voyons que le chlorure de sodium n'a encore exercé aucune inhibition; le bromure a exercé une inhibition de 5 p. 100, l'iodure de 25 p. 100, le fluorure de 80 p. 100.

Nous le répétons donc : aucune action spécifique du fluorure, pas plus sur le butyrate d'éthyle, — particulièrement étudié par Lœvenhart et ses collaborateurs, — que sur l'huile. Mais là encore on comprend la formation de cette idée de spécificité, si l'étude n'a porté que sur un corps ou, si l'étude portant sur plusieurs corps, elle n'a pas été faite dans une marge de concentrations assez étendue (1).

b. Action des sels sur la saponification de l'huile lors de l'agitation continue.

Les expériences ont été conduites de la même manière que celles faites au repos. Mais ici on a réalisé une agitation simultanée de tous les mélanges en les plaçant dans des tubes bouchés et soumis à un mouvement de va-et-vient très rapide. Dans tous les cas, l'émulsion a été parfaite; les mélanges présentent toujours un aspect identique à celui du lait.

(1) Minami (**226**), reprenant en 1912 la question de l'action des électrolytes sur la lipase du suc pancréatique, constate, en faisant agir le suc sur une solution de monobutyrine, que le chlorure de sodium ne provoque qu'une accélération des plus médiocres, lorsqu'elle existe, ce qui est rare, et que le fluorure de sodium n'exerce qu'un effet inhibiteur. Il en conclut à une contradiction entre ses résultats et les nôtres.

Or, nous avons précisément signalé dans notre première publication à laquelle Minami oppose ses conclusions, qu'il n'y avait pas d'accélération par les sels et observait uniquement une inhibition lorsqu'on étudiait la saponification d'éthers ou de glycérides en solutions vraies, ce qui est le cas de la monobutyrine. En conséquence, les faits observés par Minami, bien loin d'être en contradiction avec ceux que nous avons relatés dès 1909, leur apportent au contraire une confirmation complète.

Ce système d'agitation ne nous permettant pas une réalisation facile du chauffage, nous avons dû opérer à la température du laboratoire. Il en résulte que la température n'a pas été rigoureusement constante pendant toute la durée de l'action. Ce serait là une condition rédhibitoire si nous avions voulu établir des courbes de vitesse d'action. Tel n'était pas notre but. Nous nous sommes en effet contentés, comme dans les précédentes expériences, d'établir une comparaison entre les divers mélanges au bout d'un même temps. Toutes les variations de température s'étant fait simultanément sentir sur tous les mélanges, les conditions d'action sont donc identiques.

Tous nos essais sont résumés dans le tableau LXXXIX.

TABLEAU LXXXIX

Influence des électrolytes sur la saponification de l'huile par le suc pancréatique lors de l'agitation constante.

Expériences I, II, III et IV. — (Dans l'expérience I, les chiffres représentent des centimètres cubes NaOH N/10. Saponifiée en totalité, la quantité d'huile présente aurait exigé pour la neutralisation des acides formés 62cc,5 NaOH N/10. Dans les expériences II, III et IV, les chiffres représentent des centimètres cubes NaOH N/20 ; saponifiée en totalité, la quantité d'huile présente aurait exigé pour la neutralisation des acides gras formés 62cc,5 NaOH N/20. Durée d'action : six heures pour les expériences I, II et III ; une heure et demie pour l'expérience IV.)

	CONCENTRATIONS EN NaCl.							
	0.	N/300.	N/120.	N/30.	N/15.	N/7,5.	N/3.	3 N.
Expérience I.	22,9	29,3	»	26,8	25,6	21,6	16,2	13,0
— II.	15,6	»	19,9	22,2	24,3	»	24,6	13,4
— III.	12,7	»	13,9	17,2	21,1	»	25,7	13,5
— IV.	8,3	»	»	12,1	16,0	»	16,8	8,7

Expérience V. — (Les dosages ont été faits avec NaOH N/20 ; saponifiée en totalité, la quantité d'huile présente aurait exigé pour la neutralisation des acides formés 125 centimètres cubes de NaOH N/20. Durée d'action : six heures.)

NATURE des sels.	CONCENTRATIONS SALINES.						
	0.	N/15.	N/7,5.	N/3.	4/3 N.	2 N.	3 N.
NaCl.....	23,5	24,5	23,7	21,9	15,5	13,9	11,5
NaBr.....	23,5	29,9	»	21,3	15,5	10,9	12,2
NaI.....	23,5	24,1	»	21,7	1,5	1,1	1,0
NaF.....	23,5	16,9	»	»	»	»	»

Expérience VI. — (Conditions identiques.)

NATURE DES SELS.	CONCENTRATIONS SALINES.				
	0.	N/300.	N/15.	N/7.5.	2 N.
NaCl	12.2	12,5	23,9	18.7	13.8
NaBr	12.2	11,8	21,2	19.3	9.5
NaI	12.2	12,5	16,7	»	»
NaF	12,2	13,1	10,3	»	»

Expérience VII. — (Conditions identiques. Durée d'action : quatre heures vingt.)

NATURE DES SELS.	CONCENTRATIONS SALINES.					
	0.	N/120.	N/30.	N/15.	N/3.	3 N.
NaCl	20.9	21,0	22,7	26,3	23,0	17,2
NaBr	20,9	21,5	23,8	28,6	23,7	15,3
NaI	20,9	22,7	23,9	17,1	»	»
NaF	20,9	21,6	20.0	17,9	»	»

Expérience VIII. — (Les dosages ont été faits avec NaOH N/10. Saponifiée en totalité, la quantité d'huile présente aurait exigé pour la neutralisation des acides formés 31^{cc},25 de NaOH N/10. Durée d'action : six heures.

NaCl	12,5	13,9	15.0	14,6	15.0	8,3
NaBr	12,5	12,5	15,7	15,5	13,9	8,1
NaI	12,5	13,4	15,1	14,0	14,0	0,8
NaF	12,5	12,7	11,6	9,4	»	»

Le premier fait qui ressort de l'examen de ces expériences, c'est que nous retrouvons ici les deux phénomènes : accélération et retard suivant la concentration.

Mais l'accélération est cependant très nettement plus faible que dans le cas des essais au repos. Il est facile de s'en rendre compte, en comparant les accélérations maxima des expériences au repos, avec celles constatées lors de l'agitation, en faisant porter cette comparaison sur l'un des sels employés, le chlorure de sodium par exemple. On trouvera cette comparaison établie dans le tableau XC d'après les tableaux LXXXIV, LXXXV, LXXXIX.

De l'examen de ce tableau XC, il résulte que l'accélération maximale est toujours beaucoup plus faible lors de l'agitation. Dans deux expériences seulement, l'accélération a atteint 100 p. 100 ; le plus souvent, elle est beaucoup au-dessous de cette valeur. Au contraire, sauf dans le cas de l'expérience I, les accélérations sont de beaucoup supérieures à 100 p. 100 lorsque les mélanges en digestion sont laissés au repos.

TABLEAU XC

Accélérations maxima.

(Les valeurs données représentent les pourcentages d'huile saponifiée.)

AU REPOS.				LORS DE L'AGITATION CONTINUE.			
Numéro des expériences.	Suc seul.	Suc + NaCl.	Pourcentage de l'accélération.	Numéro des expériences.	Suc seul.	Suc + NaCl.	Pourcentage de l'accélération.
I.....	11,7	22,3	90 %	I....	36,6	48,3	31 %
II.....	3,1	8,3	167 %	II....	24,9	39,3	58 %
III.....	6,5	26,8	312 %	III....	20,3	41,1	102 %
IV.....	5,1	25,2	394 %	IV....	13,2	26,8	1 3 %
V.....	7,1	27,2	283 %	V. ..	18,8	19,6	4 %
				VI....	9,7	18,9	94 %
				VII....	16,7	21,0	25 %
				VIII....	40,0	48,0	20 %

Donc l'agitation diminue nettement l'influence activante du sel, et il y a là un fait qui peut être interprété en faveur de l'hypothèse émise ; le sel agit, au moins partiellement, en favorisant l'émulsion.

En ce qui regarde l'inhibition, nous la retrouvons toujours. Ce n'est vraisemblablement pas en s'opposant à la finesse et à la stabilité des émulsions que le sel intervient pour diminuer la saponification.

c. Action sur les corps gras solides. — Pour poursuivre cette étude, nous nous sommes adressé à une graisse parfaitement solide à la température des essais, à du suif de Mouton.

Nous en avons préparé des cubes de 1 gramme, de telle manière que, dans tous les mélanges expérimentés, la surface d'attaque soit sensiblement la même.

La digestion des graisses constitutives du suif de Mouton étant, comme nous l'avons vu par ailleurs, extrêmement lente, nous avons maintenu le séjour au thermostat pendant un temps très long, afin d'avoir des chiffres d'acidité significatifs.

Les mélanges contenant tous 1 gramme de suif de Mouton ont été placés au thermostat à 40° pendant six jours. Les chiffres représentent le nombre de centimètres cubes de NaOH N/20 nécessaires pour neutraliser l'acidité formée au bout de ce temps.

Les résultats consignés dans le tableau XCI montrent qu'ici encore nous avons retrouvé avec le chlorure de sodium et la phase d'accélération et la phase d'inhibition.

TABLEAU XCI

Action du chlorure de sodium sur la digestion du suif de Mouton.

CONCENTRATIONS EN NaCl.	0.	N/120.	N/30.	N/15.	N/3.	3 N.
Acidité en centimètres cubes de NaOH N/20	3,2	3,0	3,1	4,8	8,4	1,5

Si nous résumons maintenant l'ensemble des données acquises au cours de nos recherches sur le mode d'action des sels, nous voyons que :

1° Les corps entièrement solubles ne subissent pas d'accélération de dédoublement pour aucune concentration saline, si faible soit-elle ; par contre, leur dédoublement est nettement entravé pour des concentrations élevées ;

2° L'huile, lorsqu'elle est maintenue par agitation constante en état d'émulsion parfaite, voit sa saponification retardée par les concentrations salines élevées, accélérée par les concentrations faibles ou moyennes, mais notablement moins qu'en l'absence d'agitation.

3° La saponification d'une graisse solide est tantôt accélérée, tantôt retardée suivant les concentrations.

Tout ceci montre que, si l'hypothèse émise peut servir à la compréhension d'une partie des phénomènes, elle est dans l'impossibilité absolue de les expliquer en totalité.

Les sels exercent-ils une modification sur la répartition de l'enzyme entre la phase aqueuse et la phase huileuse? Augmentent-ils ou diminuent-ils, suivant leur concentration, la solubilité ou la diffusion dans la phase aqueuse des corps formés au cours de la saponification? Agissent-ils directement sur le ferment lui-même? Il y a là autant de questions qui restent posées et dont la soumission au contrôle expérimental est particulièrement délicate.

Au total, et comme c'est le cas pour tous les autres ferments, la question du mécanisme de l'action des électrolytes reste à peu près entière, et nos recherches n'ont projeté sur ce point qu'une bien faible lumière.

Elles ne nous paraissent cependant pas avoir été inutiles, puisque :

D'une part, elles montrent que le chlorure de sodium, qui se trouve en quantités abondantes dans le contenu intestinal, par suite de la neutralisation du chyme acide par les suc pancréatique et intestinal, accélère considérablement l'action saponifiante du suc pancréatique et qu'elles permettent de dégager ainsi un des facteurs de la digestion des graisses ;

D'autre part, elles tendent à écarter l'idée de spécificité d'action des différents électrolytes, à montrer que, quel que soit le corps auquel on s'adresse, on a affaire à une action qualitativement identique, et que, par conséquent, l'action des électrolytes relève d'un mécanisme commun.

§ G. — Action simultanée de la trypsine et des produits d'hydrolyse des protéiques.

Nous avons poursuivi jusqu'ici notre étude de la lipase comme si le suc qui la renferme ne contenait que ce ferment et comme si l'action de ce suc dans le tube digestif était limitée à la saponification, comme si ce suc agissait seul dans l'intestin. Or il n'en est rien.

En même temps que le suc pancréatique se déversent dans l'intestin et le suc intestinal et la bile. Nous verrons plus loin le rôle de la bile. Examinons maintenant les propriétés que

peut acquérir le suc pancréatique lorsqu'il est mélangé avec le suc intestinal et au cours des actions qu'il va être appelé à exercer.

Delezenne et Frouin (81) ont établi que le suc pancréatique sécrété au cours de la digestion, récolté sur un Chien muni d'une fistule permanente, mais en ayant grand soin d'éviter tout contact avec la muqueuse intestinale, était rigoureusement inactif vis-à-vis d'albumines naturelles telles que l'ovalbumine. Il en est de même dans le cas du suc obtenu par injections répétées de sécrétine, si l'on a soin de rejeter les premières gouttes qui s'écoulent et qui peuvent être polluées par des débris cellulaires (Bayliss et Starling 18) ; Schæffer et Terroine, 282). Par contre, si le suc est amené au contact de la muqueuse intestinale, s'il est additionné de suc entérique, ou de macération de muqueuse, il acquiert aussitôt la propriété d'attaquer énergiquement les albumines.

Dans le tube digestif, nous avons donc affaire non à un suc pancréatique inactif vis-à-vis des albumines naturelles, tel que celui étudié jusqu'ici, mais à un suc qui, de par son mélange avec le suc entérique, en même temps qu'il saponifie les graisses, peut hydrolyser les protéiques.

Cette propriété simultanée d'hydrolyser les protéiques n'influe-t-elle pas sur la propriété saponifiante? Une telle question mérite d'autant plus d'être examinée que nous savons en effet, par l'histoire des autres ferments du suc, que ces ferments ne sont pas sans être influencés par la présence ou l'absence du caractère trypsique.

Il a été en effet établi :

Que le suc pancréatique kinasé, abandonné à lui-même, perd peu à peu son pouvoir trypsique, alors qu'il le conserve s'il est mis à agir sur de l'albumine aussitôt après son activation (Dastre et Stassano, 78) ;

Que le suc pancréatique kinasé abandonné à lui-même perd lentement son pouvoir saccharifiant (Ganicke, 114; Pozerski, 262; Terroine et Weill, 322), alors qu'il le conserve s'il est mis à agir sur de l'albumine aussitôt après son activation (Terroine et Weill) ;

Que les produits de digestion des albumines et particulièrement les acides aminés activent énergiquement la saccharification de l'amidon par le suc pancréatique (TERROINE et WEILL) ;

Nous devons donc examiner dans le cas de la lipase les points suivants :

1° La transformation du suc inactif en suc actif amène-t-elle avec elle une modification du pouvoir saponifiant ?

2° Le suc pancréatique kinasé abandonné à lui-même perd-il ses propriétés saponifiantes ?

3° Si oui, protège-t-on la lipase en obligeant le suc à exercer son action sur une albumine ?

4° Enfin la présence de produits de digestion de l'albumine modifie-t-elle la vitesse de la saponification ?

1° **Propriétés saponifiantes comparées du suc trypsiquement inactif et du suc kinasé.** — Nous avons comparé l'action saponifiante qu'exerce sur l'huile un suc de sécrétine inactif et le même suc après l'addition des quelques gouttes de kinase nécessaires pour faire apparaître la trypsine.

La kinase a été préparée par le procédé de LARGUIER DES BANCELS : c'est un liquide obtenu par filtration sur bougie d'une macération dans l'eau chloroformée de muqueuse intestinale soigneusement broyée.

Les sucs ont été additionnés d'une certaine quantité d'huile et la digestion poursuivie pendant quatre heures dans les conditions habituelles. Dans le cas des sucs kinasés, l'adjonction de kinase et d'huile a été simultanée.

Les résultats sont consignés dans le tableau XCII.

TABLEAU XCII

Action comparée sur la saponification de l'huile des sucs actif et inactif sur l'ovalbumine.

(Les chiffres représentent des centimètres cubes de NaOH N/10. Pour neutraliser les acides formés par saponification totale, il faudrait 125 centimètres cubes de NaOH N/10.)

NATURE DU SUC	EXP. I.	EXP. II.	EXP. III.	EXP. IV.	EXP. V
Suc naturel inactif...	26,6	12,6	8,7	7,1	55,6
Suc kinasé.....	29,4	13,9	13,1	10,5	30,2

Sauf dans un cas, l'addition de la macération intestinale a plus ou moins intensifié les propriétés saponifiantes du suc ; mais le phénomène n'est pas quantitativement très important (1).

Ce qu'il y a lieu de retenir, c'est que, kinasé ou non, le suc agit énergiquement sur les corps gras.

2° **Disparition progressive de la lipase dans le suc kinasé.** — Nous avons recherché si du suc kinasé abandonné à lui-même voyait peu à peu modifier ses propriétés saponifiantes pendant le même temps que diminuent son pouvoir saccharifiant et l'intensité de son action trypsique.

Des échantillons de suc activé par la kinase ont été conservés à 40° pendant des temps variés. Ils ont été additionnés ensuite d'une même quantité d'huile, et le tout a été mis à digérer pendant quatre heures.

L'examen du tableau XCIII montre que le suc kinasé perd très rapidement son activité lipasique, puisque après quatre heures cette activité est à peu près complètement abolie.

TABLEAU XCIII

Disparition progressive de l'activité lipasique des sucs kinasés.

(Les chiffres représentent des centimètres cubes de NaOH N/10. Pour neutraliser les acides formés par saponification totale, il faudrait 125 centimètres cubes de NaOH N/10.)

DURÉE D'ABANDON A 40° du suc activé avant l'addition d'huile.	EXP. I.	EXP. II.	EXP. III.	EXP. IV.	EXP. V.
0 —	29,4	13,9	13,1	10.5	30,2
1 heure.	5,1	8,3	7,4	6,8	22,2
2 heures.	2,1	»	6,4	4,3	8,2
3 —	2,0	»	»	»	»
4 —	1,9	»	»	»	3,2
5 —	1,3	»	»		

Ce résultat acquis, il nous a paru intéressant de comparer sur un même suc et dans les mêmes conditions la vitesse de

(1) Ce fait doit être rapproché de l'activation de la lipase pancréatique par l'adjonction de suc intestinal observé par CHEPOWALNIKOFF et par GLÆSSNER (*loc. cit.*).

disparition de la trypsine, de l'amylase et de la lipase, afin de nous former une idée sur la sensibilité relative de ces trois principaux ferments du suc vis-à-vis de son pouvoir trypsique.

Pour mesurer l'activité protéolytique, nous avons fait agir le suc sur de l'albumine coagulée et nous avons dosé les acides aminés formés par la méthode Sörensen : dosage acidimétrique en présence de formol.

Pour mesurer l'activité amylolytique, nous avons fait agir le suc sur de l'empois d'amidon, et nous avons dosé le pouvoir réducteur par la méthode de Bertrand.

Des résultats consignés dans le tableau XCIV, il ressort nettement que la lipase est bien autrement sensible à l'activité trypsique du suc que les autres ferments. Dans cette dernière expérience, dans laquelle la lipase se comporte d'ailleurs exactement comme dans celles rapportées au tableau XCIII, nous voyons les deux cinquièmes du pouvoir lipasique disparus en deux heures, disparition plus élevée que celle de la trypsine en vingt-quatre heures et tout à fait hors de proportion avec celle de l'amylase.

TABLEAU XCIV

Rapidité comparée de la disparition de la trypsine, de l'amylase et de la lipase dans le suc kinasé.

Durée d'abandon préalable du suc activé à 40°.	TRYPSINE.		AMYLASE.		LIPASE.	
	Activité protéolytique mesurée en cc. de NaOH N/10 nécessaires pour neutraliser en présence de formol le mélange 10 suc + 2 gr. ovalbumine après 48 h. de digestion à 40°.	Variations par rapport à la valeur initiale.	Activité amylolytique en milligr. de maltose formé par l'action de 1 cc. de suc sur 10 cc. d'empois d'amidon à 2 % pendant 15 minutes.	Variations par rapport à la valeur initiale.	Activité lipolytique mesurée en cc. NaOH N/10 nécessaires pour neutraliser le mélange 5 suc + 5 huile après 24 h. de digestion à 40°.	Variations par rapport à la valeur initiale
0	8,1	»	58,5	»	31,0	»
2	»	»	57,0	2,5 %	6,5	79 %
7 h.	»	»	52,5	10 %	1,7	94 %
24 h.	1,9	74 %	46,5	20 %	1,3	95 %

Cette constatation pose une question de grande importance quant au mécanisme physiologique de la digestion des

graisses. Comme dans l'intestin, ce qui agit, ce n'est pas le suc pancréatique seul, mais un mélange de suc pancréatique et de suc entérique, c'est-à-dire un suc trypsiquement actif, le rôle de la lipase va se trouver singulièrement amoindri, s'il n'existe pas de protection contre l'action destructive de la trypsine.

N'est-ce pas, comme dans le cas de la digestion trypsique (Dastre et Stassano, **77**), comme dans le cas de la digestion amylolytique (Terroine et Weill, *loc. cit.*), dans la présence d'albumine, dans l'action synergique du suc sur l'albumine et la graisse qu'il faut rechercher un mécanisme protecteur. C'est ce qu'il convient maintenant d'élucider.

3° **Persistance de la lipase dans le suc kinasé agissant sur l'albumine.** — Pour résoudre la question posée, nous avons comparé les propriétés saponifiantes d'un suc kinasé abandonné à lui-même à celles du même suc ayant agi pendant le même temps sur une albumine.

Chaque expérience fait appel à trois échantillons d'un même suc ; le premier échantillon est constitué par du suc pur abandonné à l'étuve à 40° pendant cinq heures ; le second, par du suc traité de la même manière, mais après addition de kinase ; le troisième, par du suc kinasé et abandonné pendant le même temps à 40°, mais dans lequel est immergé un cube d'ovalbumine coagulée. Après cinq heures, on kinase le premier échantillon ; on ajoute à tous une même quantité d'huile et on laisse les mélanges à digérer dans les conditions habituelles pendant trois heures.

Les résultats sont consignés dans le tableau XCV.

Ils montrent que la présence d'albumine protège la lipase, et cela dans des proportions considérables, contre l'action destructrice de la trypsine. Après cinq heures, ce qui est un intervalle de temps important eu égard à la durée de la digestion intestinale, dans deux de nos expériences, sur trois, le suc n'a vu baisser son pouvoir lipasique que de 15 p. 100. C'est dire le rôle incontestable que joue le suc pancréatique dans la digestion des graisses lorsque, comme c'est le cas normal, ce suc exerce son pouvoir trypsique sur des albumines qui lui sont apportées du dehors.

Il nous resterait à essayer de saisir le mécanisme et de la destruction de la lipase dans le suc kinasé et de sa persistance

dans ce même suc en présence d'albumine. Nous ne pouvons ici qu'avouer notre impuissance à comprendre ce double phénomène au sujet duquel nous ne sommes pas en mesure de formuler une hypothèse plausible.

TABLEAU XCV

Rapidité comparée de disparition de la lipase dans les sucs kinasés agissant ou non sur de l'ovalbumine.

(*Les chiffres représentent des centimètres cubes de NaOH N/10. Pour neutraliser les acides formés par saponification totale, il faudrait dans l'expérience I 312cc,5 et dans les expériences II et III 125 centimètres cubes NaOH N/10.*)

NATURE DES SUCS.	EXP. I.		EXP. II.		EXP. III.	
Suc kinasé au moment de l'emploi	10,5	»	20,5	»	28,4	»
Suc kinasé et abandonné seul à 40° pendant cinq heures.	4,4	— 58 %	2,9	— 85 %	3,0	— 89 %
Suc kinasé et placé en contact avec l'albumine à 40° pendant cinq heures	9,2	— 12 %	16,7	— 42 %	24,1	— 15 %

4° **Action des produits de digestion des albumines.** — Lorsque le chyme pénètre dans l'intestin, il contient un mélange de substances albuminoïdes plus ou moins dégradées : acidalbumines et protéoses. L'action qu'exerce le suc pancréatique fait apparaître une quantité considérable d'acides aminés. Le dernier terme de notre étude doit donc être de rechercher si, comme nous l'avons observé dans le cas de l'amylase, la présence des produits de digestion de l'albumine modifie la vitesse d'action de la lipase.

Nos recherches ont porté sur la peptone de Witte, produit riche en protéoses, et sur le glycocolle.

Nous avons mis à agir à la manière habituelle du suc soit seul, soit additionné de peptone ou de glycocolle sur de l'huile d'olive. Mais ici il y a une difficulté dans la pratique du dosage : la présence d'acides aminés s'oppose à un virage net de la phénolphtaléine. Pour obvier à cet inconvénient, nous avons dosé dans un témoin ne contenant que le suc et la peptone ou le glycocolle l'acidité au formol et dans le mélange actif le total des acidités lorsqu'on ajoute à la fois du formol et de l'alcool, ce qui donne la somme des valeurs des acides gras et des acides aminés.

Il suffit alors de retrancher l'acidité au formol donnée par le témoin de l'acidité totale pour avoir l'acidité correspondante aux acides gras.

Les résultats des essais sont consignés dans le tableau XCVI. Ils nous montrent qu'il n'y a là rien de comparable à ce qui se passe dans le cas de l'amylase. Si l'on veut bien se reporter à notre travail sur ce ferment, on verra qu'une concentration en glycocolle de 0gr,01 p. 100 provoque déjà une accélération du pouvoir amylolytique de 32 p. 100 ; une concentration de l'ordre de celle que nous avons mise en jeu ici double la vitesse de saccharification de l'amidon.

TABLEAU XCVI

Action de la peptone de Witte et du glycocolle sur la saponification de l'huile.

(*Les chiffres représentent des centimètres cubes de NaOH N/10. Pour neutraliser la totalité des acides formés par saponification totale, il faudrait 125 centimètres cubes de NaOH N 10. Durée d'action : dix-huit heures.*)

PEPTONE DE WITTE.			GLYCOCOLLE.	
Concentrations en gram. (p. 100).	Exp. I.	Exp. II.	Concentrations en gram. (p. 100).	Exp. I.
0	3,0	19,5	0	69,3
7 %	4,9	16,6	1,4	70,3

Il était donc inutile de poursuivre de telles expériences, les premiers essais montrant nettement que la lipase n'est pas activée par les produits de digestion des albumines.

Notre étude sur l'action du suc pancréatique en présence de suc intestinal nous amène donc à conclure que la lipase, dont le pouvoir n'est pas sensiblement modifié par la transformation du suc trypsiquement inactif en suc actif ni par la présence des produits d'hydrolyse des albumines, est d'une extrême sensibilité vis-à-vis de la trypsine; qu'elle est très rapidement détruite par ce ferment, mais qu'elle est protégée de cette destruction par l'action simultanée du suc sur l'al-

bumine, fait qui permet de comprendre la persistance de l'action saponifiante du suc dans le contenu intestinal (1).

§ H. — Action de la bile.

De nombreux travaux antérieurs nous ont montré l'importance du rôle joué par la bile dans la digestion des graisses, rôle déterminé d'abord et avant tout par la propriété que possède cette sécrétion d'accélérer considérablement la saponification des corps gras par le suc pancréatique. Ce fait est parfaitement établi, et de nouvelles expériences sur ce point seraient superflues.

Mais, si tous les physiologistes admettaient sans conteste, lorsque nous avons entrepris ces recherches, le rôle activant de la bile, l'opinion était loin d'être aussi unanime sur le mécanisme de l'activation : la nature des composés biliaires auxquels elle doit être rapportée, son importance suivant la constitution des corps saponifiés, étaient autant de questions sur lesquelles nous ne possédions que des données fragmentaires et le plus souvent contradictoires.

Une analyse plus serrée de la propriété activante de la bile nous a paru indispensable. Nous l'avons entreprise en vue de répondre successivement aux deux questions suivantes :

1° A quelle substance est dévolu dans la bile le rôle d'activer le pouvoir saponifiant du suc pancréatique?

2° Nous croyant en mesure de répondre à la précédente question que les sels biliaires sont les agents actifs de la bile, comment agissent les sels biliaires? Se comportent-ils vis-à-vis de la lipase pancréatique comme un coferment ou comme un accélérateur banal?

1° **Substances actives de la bile.** — Les analyses de la bile et particulièrement celles de Hammarsten, qui sont classiques,

(1) Les principaux faits contenus dans ce paragraphe ont été l'objet d'une brève publication dès 1910 (**313**). Or, dans leur travail d'ensemble sur la stéapsine, Mellanby et Wooley (*loc. cit.*) confirment :

1° Que la lipase disparaît rapidement du suc lorsque celui-ci acquiert une trypsine active par addition d'entérokinase ;

2° Que l'ovalbumine protège la lipase contre cette action destructrice. Ils émettent l'opinion que cette protection est due à la propriété antitrypsique de l'ovalbumine.

montrent que cette sécrétion contient en solution dans l'eau : des sels, des pigments, de la mucine, des acides gras et des savons, de la lécithine, de la cholestérine, des sels biliaires.

Or, soit d'après les recherches antérieures, soit d'après la nature même des substances, nous pouvons sans autre examen éliminer un certain nombre de ces corps : la mucine peut évidemment jouer un rôle de par sa viscosité, mais la quantité présente ne permet pas d'accorder une grande importance à ce rôle ; les sels peuvent également agir, mais pas au degré qui rend l'activation par la bile caractéristique ; les acides gras et les savons ne peuvent exercer qu'une action inhibitrice ; quant aux pigments, la nature et les propriétés habituelles de ces corps rendent peu vraisemblable leur intervention dans la saponification.

Restent donc trois substances : lécithine, cholestérine, sels biliaires. Ce sont sur elles qu'ont porté recherches et discussions.

Hewlett (**142**), étudiant la sensibilisation par la bile du suc pancréatique lors de son action sur l'huile d'olive, le butyrate d'éthyle, l'acétate d'éthyle et l'acétate d'amyle, conclut qu'elle est le fait d'une substance thermostabile qui n'est ni la cholestérine, ni les pigments biliaires, ni un sel de chaux. Il s'agit pour lui de la lécithine. Il observe en effet que du suc pur mis à agir sur la triacétine fait apparaître en vingt-quatre heures une acidité qui correspond à $4^{cc},3$ N/20 ; en présence de bile, l'acidité est de $19^{cc},5$ N/20, en présence de deux gouttes de solution alcoolique de lécithine Merck, l'acidité est 19,9. Hewlett observe également une accélération par les sels biliaires, mais d'autant plus faible que les sels sont plus purs.

A la conclusion de Hewlett, deux faits s'opposent. D'une part, Otto von Furth et J. Schutz (**112**) constatent que la bile, dont la lécithine a été extraite par l'éther, conserve intégralement sa propriété initiale d'activer le pouvoir saponifiant de la pancréatine Rhenania et concluent que le rôle de la bile doit être rapporté aux sels biliaires. D'autre part, Magnus (**206**) établit que les sels biliaires synthétiques, — dans lesquels on ne peut incriminer la présence de léci-

thine, — activent énergiquement la lipase pancréatique.

Cependant de nouvelles recherches tendent à nouveau à conférer un rôle activant à la lécithine. LŒVENHART et SOUDER (*loc. cit.*) constatent que lécithine et sels biliaires accentuent tous deux la saponification du butyrate d'éthyle, de la triacétine et de l'huile par le suc pancréatique.

KUTTNER (**174**) signale également une activation par la lécithine de la saponification de la monobutyrine. A la vérité, cette accélération paraît très nette si l'on s'en tient aux pourcentages ; 21,4 p. 100 dans une expérience, 31,98 p. 100 dans une autre. Mais on est moins convaincu lorsqu'on constate que ces pourcentages ont pour base les valeurs expérimentales suivantes : $0^{cc},85$ contre $0^{cc},70$ dans le premier cas ; $1^{cc},1$ contre $0^{cc},75$ dans le second.

En présence de conclusions aussi contradictoires que celles de HEWLETT, LŒVENHART et SOUDER d'une part, FURTH et SCHUTZ d'autre part, de résultats aussi peu probants que ceux de KUTTNER ; étant donné que les recherches ont été poursuivies tantôt avec du suc, tantôt avec des extraits de tissu, tantôt enfin avec des préparations commerciales, nous avons décidé de reprendre cette question et d'examiner séparément les propriétés activantes de chacune des substances envisagées : cholestérine, lécithine, sels biliaires.

a. CHOLESTÉRINE. — A des mélanges de suc et d'huile, nous avons ajouté de petites quantités de cholestérine. Les analyses de HAMMARSTEN ayant montré que la bile du foie, — non pas celle, beaucoup plus concentrée, ayant séjourné dans la vésicule biliaire, — contient de $0^{gr},6$ à $1^{gr},5$ de cholestérine par litre, nous avons réalisé dans nos mélanges des concentrations de $0^{gr},1$ à 1 gramme par litre. Étant donnée la dilution subie par la bile lors de son arrivée dans l'intestin, de telles concentrations sont de l'ordre de celles qui peuvent être normalement réalisées.

La cholestérine est absolument insoluble dans l'eau. Nous avons donc employé une solution éthérée concentrée de manière à introduire très peu d'éther. Au surplus, des expériences témoins nous ont montré que, pour les quantités utilisées, l'éther n'exerçait aucune influence sur le cours de la saponification.

Les résultats consignés dans le tableau XCVII montrent que l'adjonction de cholestérine est pratiquement sans action au moins dans les concentrations de nos essais, concentrations qui nous paraissent être très voisines de celles pouvant être réalisées dans l'intestin.

TABLEAU XCVII

Action de la cholestérine sur la saponification de l'huile par le suc pancréatique.

(*Les chiffres représentent des centimètres cubes de NaOH N/20. La neutralisation des acides formés par saponification totale de chaque prise d'essai exigerait 62cc,5 de NaOH N/20.*)

CONCENTRATIONS en cholestérine.	Exp. I.			Exp. II.		Exp. III.		
	1 h. 30.	4 h. 30.	22 h. 30.	1 h. 30.	4 h.	2 h.	4 h. 30.	22 h.
0	4,0	4,5	7,1	3,8	4,6	4,9	8,1	8,8
0,011	3,6	4,6	8,3	3,7	5,5	4,4	6,6	9,4
0,022	»	4,7	6,7	4,0	4,8	4,2	6,2	8,7
0,055	3,7	5,6	8,3	3,7	5,4	4,8	6,9	»
0,110	4,3	5,2	6,7	4,6	5,4	5,5	7,6	»

b. Lécithine. — La lécithine existe dans la bile du foie, d'après les analyses de Hammarsten, à raison de 0gr,2 à 0gr,9 par litre, soit en moyenne 0gr,6. Nos expériences ont porté sur des concentrations variant de 0gr,25 à 1 gramme; c'est dire que nous avons, comme dans le cas de la cholestérine, étudié l'action de concentrations qui peuvent être réalisées au cours des processus normaux de digestion.

La lécithine étant une substance essentiellement altérable, nous ne nous sommes pas adressé à un produit du commerce, mais à un corps préparé fraîchement au laboratoire.

Des jaunes d'œufs frais sont additionnés de 2 volumes d'acétone; le mélange, tout d'abord violemment agité, est ensuite laissé au repos pendant vingt-quatre heures à la température du laboratoire. Le précipité séparé par filtration rapide sur vide est desséché dans le vide, puis mis à macérer pendant plusieurs jours à 45° avec de l'alcool à 95°. La solution alcoolique séparée par filtration est évaporée lentement au bain-marie à 80°; le résidu est redissous dans le chloroforme, et la solution après filtration est précipitée par un excès d'acétone pur et sec. Le précipité

est à nouveau redissous dans le chloroforme puis précipité par l'acétone, et l'on répète plusieurs fois cette double opération.

On obtient ainsi un produit blanc qui jaunit légèrement par dessiccation dans le vide et dont les solutions et les émulsions sont parfaitement neutres.

Ainsi préparée, la lécithine a été utilisée sous trois formes : solution chloroformique, solution alcoolique, émulsion. Cette dernière est obtenue en malaxant dans un mortier de la lécithine à laquelle on ajoute de l'eau goutte à goutte. L'émulsion obtenue est d'un blanc laiteux, parfaitement homogène macroscopiquement, stable pendant des semaines ; elle présente, comme nous l'avons montré par ailleurs, toutes les propriétés d'une solution colloïdale (Mayer et Terroine, **223**).

Nos essais ont porté sur la saponification soit de la monobutyrine, soit de l'huile. Ayant montré, d'autre part, que la présence de sels biliaires permet l'obtention de solutions vraies de lécithine (Kalaboukoff et Terroine, *loc. cit.*) et cet état pouvant être plus favorable pour la mise en évidence d'une action activante, des séries d'essais ont été faites, dans lesquelles une même quantité de sels biliaires est partout présente.

Les résultats sont groupés dans le tableau XCVIII.

Ils concordent pour montrer que, contrairement aux conclusions de Hewlett, de Lœvenhart et Souder, de Kuttner, et d'accord avec celles de von Furth et Schutz, a lécithine n'accélère pas le cours de la saponification des corps gras.

TABLEAU XCVIII

Action de la lécithine sur le dédoublement de la monobutyrine et de l'huile par le suc pancréatique.

(*La concentration en monobutyrine est de 0,8 p. 100. Pour neutraliser l'acide formé par saponification totale de chaque prise d'essai, il faudrait 10 centimètres cubes de NaOH N/20. Dans le cas de l'huile, il faudrait 125 centimètres cubes. Les chiffres représentent des centimètres cubes de NaOH N/20.*)

Série I. — Suc seul. Monobutyrine.

Concentrations en lécithine en grammes p. 100.	Exp. I. (Solution aqueuse.)		Exp. II. (Émulsion aqueuse.)		Exp. III. (Solution alcoolique.)	
	4 h.	6 h.	1 h.	3 h.	4 h.	6 h.
0	0,8	0,9	0,7	1,4	0,5	0,6
0,05	0,9	1,0	0,6	1,3	0,8	0,8

Concentrations en lécithine en grammes p. 100.	Exp. IV. (Émulsion aqueuse.)			Exp. V. (Solution alcoolique.)		Exp. VI. (Sol. chloroformique.)	
	1 h.	3 h.	22 h.	1 h.	3 h.	1 h.	3 h.
0	1,9	2,6	4,5	0,8	1,2	0,6	0,9
0,025	1,3	1,9	4,3	»	»	»	»
0,05	1,0	»	3,8	0,5	1,1	0,9	1,2
0,075	1,4	2,0	4,2	»	»	»	»
0,100	1,4	2,0	4,5	»	»	»	»

Série II. — Suc + sels biliaires. Monobutyrine.

Concentrations en lécithine en grammes p. 100.	Exp. I. (Émulsion aqueuse.)			Exp. II. (Émulsion aqueuse.)	
	1 h.	3 h.	22 h.	1 h.	3 h.
0	0,8	1,2	2,2	4,0	4,7
0,025	0,6	0,9	1,5	»	»
0,050	0,6	0,9	1,3	»	»
0,075	0,5	0,8	1,5	4,2	4,5
0,100	0,6	0,9	1,5	4,1	4,6

Série III. — Suc + sels biliaires. Huile (partout émulsion aqueuse).

Concentrations en lécithine en grammes p. 100.	Exp. I.	Exp. II.	Exp. III.		
	2 h.	30 h.	2 h.	6 h.	23 h.
0	15,4	8,2	3,8	6,5	10,5
0,1	14,6	8,3	3,2	4,7	6,9

c. Sels biliaires. — Dans tous nos essais, nous avons utilisé un mélange de sels biliaires extraits de la bile de bœuf, exactement la bile cristallisée de Platner.

De la bile de bœuf est additionnée d'un grand excès de noir animal. La pâte formée est évaporée au bain-marie à 100° et desséchée à l'étuve à 40°. On obtient ainsi des blocs qu'on réduit en poudre au mortier. La poudre est extraite au Soxhlet par l'alcool bouillant. La solution est évaporée à siccité. Le résidu est redissous dans l'alcool absolu et la solution précipitée par l'éther absolu. Après plusieurs répétitions de ce traitement, on obtient un précipité parfaitement blanc, qui cristallise à la longue lorsqu'on le conserve dans l'éther.

Au moment de l'emploi, une petite quantité du produit est rapidement séchée par filtration sur vide et dissoute dans l'eau. On obtient ainsi une solution qui, même pour de fortes concentrations, est à peine colorée en jaune.

L'action d'une telle solution de sels biliaires a tout d'abord été examinée dans le cas de la saponification de tous les types de corps qui sont attaqués par la lipase : éthers, glycérides solubles dans l'eau, corps gras liquides insolubles, corps gras solides.

Les résultats, consignés dans le tableau XCIX, ne permettent aucune discussion.

Dans tous les cas, la présence de sels biliaires augmente considérablement la vitesse de la saponification. Or les sels biliaires sont les seuls composants de la bile, avec lesquels nous obtenons une accélération et une accélération intense du même ordre que celle signalée pour la bile totale. Nous nous croyons donc en droit de conclure que la bile doit sa propriété activante énergique à la présence des sels biliaires.

TABLEAU XCIX

Action des sels biliaires sur la saponification d'éthers et de glycérides variés.

Expérience I. — Acétate de méthyle.

	1 h. 30.	4 h.	26 h.
Suc seul	0,1	0,1	0,2
Suc et sels biliaires 0,25 p. 100	1,3	2,2	5,7

Expérience II. — Butyrate d'éthyle.

	1 h. 30.	4 h.	8 h.
Suc seul	0,4	0,4	1,5
Suc et sels biliaires 0,25 p. 100	10,3	14,3	19,4

Expérience III. — Propionate d'éthyle.

	2 h.	5 h.	27 h.
Suc seul	0,4	0,8	1,4
Suc et sels biliaires 0,25 p. 100	2,5	6,6	10,5

Expérience IV. — Triacétine.

	30 min.	1 h. 30.	3 h. 35.	8 h. 40.
Suc seul	0,2	0,5	0,9	1,8
Suc et sels biliaires 0,88 %	0,8	3,0	4,9	6,3

Expérience V. — Tributyrine.

	15 min.	40 min.	1 h. 30.	4 h.
Suc seul	1,6	4,8	6,4	8,2
Suc et sels biliaires 1 p. 100	4,0	6,2	9,7	13,3

Expérience VI. — Huile d'olive.

	1 h.	3 h. 40.	8 h.
Suc seul	6,9	11,8	16,3
Suc et sels biliaires 2,7 p. 100	19,9	34,5	43,2

Expérience VII. — Huile de ricin.	2 h. 10.	5 h. 20.	25 h.
Suc seul	19,1	26,7	34,1
Suc et sels biliaires 1 p. 100	29,3	42,2	53,7

Expérience VIII. — Glycérides solides. Durée de digestion : 24 heures.	Trilaurine.	Tripalmitine.
Suc seul	8,3	1,5
Suc et sels biliaires 0,9 p. 100	12,4	2,6

2° **Mode d'action des sels biliaires.** — L'activation de la lipase pancréatique par les sels biliaires nous apporte un nouvel exemple d'actions couplées : le ferment, peu actif par lui-même, voit son activité considérablement renforcée par l'adjonction d'une substance n'ayant aucun caractère diastasique.

Au début de notre paragraphe sur l'action des électrolyses, nous avons rappelé de nombreux faits analogues.

A ces substances qui jouent un rôle activant très énergique, le nom de *coferment* a été très fréquemment attribué ; en même temps on essayait de les caractériser par des attributs les différenciant d'un agent accélérateur banal.

Les sels biliaires méritent-ils cette appellation de coferment que leur a donnée Magnus (**206**) dans le cas de la lipase hépatique et qu'ont reprise Lœvenhart et Souder? Se distinguent-ils vraiment, par leur mode d'action, d'un accélérateur quelconque?

Pour répondre à cette question, il nous faut préciser ce qu'est un coferment, quelles propriétés caractéristiques s'abritent sous cette désignation?

Le mot « coferment » a été introduit par Bertrand (**28**) à la suite de ses recherches sur le rôle du manganèse, auquel il l'applique, dans l'action de la laccase. Dans la suite, il a caractérisé l'action de la chaux dans la coagulation du lait, du sang ou de la pectine. Nous le voyons attribuer par

Harden et Young (127) à la portion de la zymase retenue sur le filtre de gélatine de Martin.

Une étude plus fine des ferments nous montrant peu à peu que, presque toujours, deux substances d'origine et vraisemblablement aussi de nature distinctes sont nécessaires pour réaliser une action diastasique, nous voyons alors le nombre des coferments se multiplier et devenir presque aussi nombreux que celui des ferments.

D'autre part, cette étude dégageait toute une série de facteurs — température, radiations, réaction du milieu, présence de substances diverses, — capables de modifier considérablement le cours de la réaction.

Les ouvrages généraux sur les ferments, et en particulier celui d'Oppenheimer (246), distinguent alors deux groupes d'action : les influences non spécifiques et les actions spécifiques, ces dernières étant celles des coferments. A la vérité, cette terminologie ne nous paraît pas très heureuse : les sels de chaux classés comme coferments agissent aussi bien sur le fibrinferment, le lab et la pectine, et l'on trouverait facilement de nombreux exemples d'une telle absence de spécificité. Mais, toutes réserves faites sur les dénominations données par Oppenheimer, y a-t-il des raisons d'établir une démarcation entre deux groupes de phénomènes : les accélérations banales d'une part, les actions coenzymatiques de l'autre. Nous le croyons et nous pensons qu'il est relativement facile de montrer que les coferments possèdent, sans doute à des degrés variés, des attributs spéciaux qui permettent de les caractériser. Ces attributs peuvent être mis en évidence en considérant les propriétés d'une substance qui paraît bien être le type des coferments : la kinase du suc intestinal. Quels sont donc les traits caractéristiques de cette kinase, qui permet l'attaque des albumines naturelles par le suc pancréatique?

1° La présence de la kinase est nécessaire. Il ne s'agit pas ici d'une accélération plus ou moins intense d'une action qui se produirait sans elle. Le suc pancréatique est rigoureusement inactif sur l'ovalbumine coagulée s'il est seul; il la digère rapidement dès qu'on ajoute de petites quantités de

suc intestinal (DELEZENNE et FROUIN). Le premier trait distinctif d'un coferment sera donc le caractère de *nécessité*.

2° Lorsqu'on ajoute à une même quantité de suc des quantités croissantes de kinase, on constate que, pour une certaine concentration, on obtient une action déterminée que de nouvelles quantités de kinase ne modifient plus. Il y a donc un *seuil* de concentration (DASTRE et STASSANO ; SCHÆFFER et TERROINE). Dans le cas des influences banales, on sait au contraire qu'il existe un optimum de concentration, ainsi que l'a montré COLE (*loc. cit.*) pour l'action des électrolytes sur la salive et que nous l'avons précédemment établi pour cette même action des électrolytes sur la lipase.

Le second trait distinctif d'un coferment sera donc l'existence d'un *seuil* de concentration et non d'un optimum.

3° Le suc pancréatique inactif est peu sensible aux actions extérieures, telles que celles de la température, et peut conserver longtemps ses propriétés caractéristiques. Il les voit au contraire rapidement disparaître lorsqu'il est additionné de kinase (DASTRE et STASSANO). D'une manière plus générale, nous savons qu'un ferment est beaucoup plus sensible aux agents extérieurs sous sa forme active que sous sa forme inactive. Le troisième trait distinctif d'un coferment sera donc d'augmenter considérablement la *sensibilité*, vis-à-vis des agents extérieurs, du ferment sur lequel il agit.

Il doit être de plus entendu que le coferment doit posséder l'ensemble de ces qualités et non une seule d'entre elles. C'est ainsi que nous n'attribuerons pas à l'eau le caractère d'un coferment, bien qu'elle augmente considérablement la sensibilité des ferments vis-à-vis de la température.

Examinons maintenant comment se comportent les sels biliaires. Sont-ils *nécessaires*? Présentent-ils un *seuil* ou un optimum de concentration? Leur action sur le ferment se traduit-elle par une augmentation de *sensibilité* vis-à-vis des agents extérieurs.

a. LES SELS BILIAIRES ET LE CARACTÈRE DE NÉCESSITÉ. — Lors de la mise en évidence du pouvoir activant des sels biliaires sur la lipase pancréatique, nous avons établi que ce pouvoir s'exerce toujours, quels que soient la constitution ou

l'état physique de la substance à saponifier et de ses produits de dédoublement. L'examen du tableau XCIX est particulièrement démonstratif à cet égard, et les preuves de ce fait abondent, au surplus, dans tout le cours de ce travail.

Mais, si le pouvoir des sels biliaires s'exerce toujours, il s'exerce très inégalement, et cela est important à relever pour la discussion de la question qui nous occupe en ce moment.

Reportons-nous au tableau XCIX. Nous y verrons que la saponification des glycérides d'acides gras à poids moléculaires élevés est accélérée, mais dans des proportions qui ne sont pas très considérables. Par contre, la saponification des composés d'acides gras de faible poids moléculaire est accélérée dans une proportion très élevée.

Ce fait peut être mis en lumière en réunissant dans un même tableau (tableau C) le pourcentage des accélérations exercées par les sels biliaires après des durées d'action voisines.

L'examen du tableau C montre que, bien que les concentrations en sels biliaires soient plus élevées, l'accélération est infiniment moins importante dans le cas des huiles ou des graisses solides qu'elle ne l'est dans celui de la triacétine ou des éthers.

TABLEAU C

Valeurs comparées de l'accélération exercée par les sels biliaires sur la saponification des éthers et des corps gras par le suc pancréatique.

NATURE du corps saponifié.	CONCENTRATIONS en sels biliaires en grammes p. 100.	DURÉE de la digestion en heures.	ACIDITÉ formée par l'action du suc seul.	ACIDITÉ formée par l'action du suc additionné de sels biliaires.	POURCENTAGE de l'accélération.
Acétate de méthyle...	0,25	26	0,2	5,7	2 750
Propionate d'éthyle...	0,25	27	1,4	10,5	650
Huile de ricin.....	1,00	26	34,1	53,7	57
Trilaurine.....	0,90	24	8,3	12,4	49
Tripalmitine	0,90	24	1,5	2,6	73
Butyrate d'éthyle.....	0,25	4,00	0,4	14,3	3 475
Triacétine.....	0,88	3,35	0,9	4,9	444
Tributyrine	1,00	4,00	8,4	13,3	58
Huile d'olive.....	2,70	3,40	11,8	34,5	107

Cette différence tient au fait que le suc pancréatique exerce déjà par lui-même une action très notable sur les corps gras ; par contre, le suc pancréatique est à peu près inactif sur les éthers ou les glycérides d'acides gras inférieurs.

Ainsi, lors de la saponification des graisses, les sels biliaires se comportent vis-à-vis de la lipase tout autrement que la kinase par rapport à la trypsine ; mais, au contraire, lors de la saponification des éthers, les deux actions, sans être rigoureusement identiques, sont cependant très voisines. Sans doute, nous ne trouvons pas ici le caractère d'absolue nécessité que présente la kinase pour la trypsine ; mais on nous accordera que les sels biliaires sont bien près de posséder ce caractère lorsque nous les voyons multiplier trente-quatre fois la puissance de l'attaque.

Cette double manière de se comporter des sels biliaires vis-à-vis du ferment qu'ils activent éloigne-t-elle les sels biliaires de la kinase? Non seulement nous ne le croyons pas, mais nous estimons, au contraire, être en mesure, grâce à nos recherches antérieures sur les propriétés protéolytiques du suc pancréatique, d'établir un parallélisme remarquable entre le mode d'action de la kinase et celui des sels biliaires.

Lorsqu'on fait agir du suc pancréatique sur certaines albumines naturelles (ovalbumine, muscle, albumines du sérum), il est rigoureusement inactif ; on lui confère une activité marquée par l'adjonction de kinase. Lorsqu'on le fait agir sur d'autres substances protéiques naturelles (caséine, zéine, thymohistone), sur des protéiques plus ou moins transformées ou dégradées (gélatine, acid- et alcali-albumines, peptones), il attaque de lui-même ces différentes substances, mais son action est renforcée par l'adjonction de kinase (Schæffer et Terroine, *loc. cit.*). Nous fondant sur ces constatations, nous formulions l'hypothèse que la présence de kinase est nécessaire pour le détachement de certains groupements, mais non pour la rupture de toutes les liaisons qui relient les différents constituants des albuminoïdes.

La lipase ne nous offre-t-elle pas une manière analogue sinon identique de se comporter? Pour briser la liaison entre la glycérine et les acides gras, les sels biliaires ne sont pas

nécessaires ; ils ne font qu'activer la réaction ; les corps gras se comportent donc vis-à-vis du pouvoir saponifiant du suc exactement comme la caséine, la gélatine, la zéine, les protéoses, la peptone, vis-à-vis du pouvoir protéolytique du suc.

Pour briser la liaison entre l'alcool méthylique ou l'alcool éthylique et les acides gras inférieurs (acétique, propionique, butyrique), les sels biliaires ne sont pas rigoureusement indispensables ; mais cependant, sans leur présence, la saponification est à peu près nulle ; les éthers se comportent donc vis-à-vis du pouvoir saponifiant du suc *presque* exactement comme l'ovalbumine, la sérumalbumine vis-à-vis du pouvoir protéolytique.

Au total, la kinase et les sels biliaires présentent de profondes ressemblances, en ce qui regarde le caractère de nécessité. La seule différence est que, dans certains cas, très peu nombreux d'ailleurs, la nécessité de la kinase est absolue, alors qu'il n'en est pas rigoureusement ainsi pour les sels biliaires.

b. Variations d'action des sels biliaires avec la concentration : seuil ou optimum. — Au moment même où nous entamions cette étude, la question cessait d'être entière. Trois travaux parus presque simultanément apportaient d'intéressantes données sur la valeur de l'activation qu'exercent les sels biliaires à diverses concentrations.

Bradley (52, 53) signalait que les sels biliaires, suivant leur concentration, tantôt accélèrent et tantôt inhibent l'hydrolyse du butyrate d'éthyle par le suc pancréatique.

Lœvenhart et Souder (*loc. cit.*), après avoir étudié l'action de concentrations de sels biliaires variant de 0 à 4 p. 100 sur la saponification de l'acétate d'éthyle, du propionate d'éthyle, du butyrate d'éthyle, de la triacétine et de l'huile d'olive, concluent que « la concentration optimum pour les sels biliaires, quand il s'agit d'éthers inférieurs, est d'environ 0,1 p. 100, tandis que, pour l'huile d'olive, l'optimum est de 2 à 4 p. 100. A cette dernière concentration, les sels biliaires inhibent fortement l'action sur la triacétine, et l'accélération de l'hydrolyse du butyrate d'éthyle est beaucoup moindre que lorsqu'ils sont employés à plus grande dilution ».

A la vérité, si l'on ne s'en tient pas uniquement aux conclusions de ces auteurs, mais si l'on analyse leurs résultats expérimentaux, on constate que :

1° En ce qui regarde l'huile, il y a trois expériences, et aucune ne peut être invoquée en faveur des conclusions formulées. En effet, dire qu'il existe un optimum de concentration, c'est dire que dans une première phase il y a une augmentation de l'activation parallèle à l'augmentation de la concentration, puis qu'ensuite la concentration continuant à croître, l'activation décroît : il y a donc une concentration ou une marge très faible de concentrations pour laquelle l'activation est maximale. Or, voici les résultats des trois expériences de Lœvenhart et Souder (bien entendu, nous laissons de côté les essais dans lesquels les auteurs comparent une solution de sels biliaires d'un titre donné à une dilution de bile dont ils calculent la teneur en sels biliaires) :

Expérience I.		Expérience II.		Expérience III.	
Concentration.	Acidité formée.	Concentration.	Acidité formée.	Concentration.	Acidité formée.
—	—	—	—	—	—
0,00	1,15	0,0	3,60	0,0	4,25
0,17	1,25	0,2	9,55	0,1	4,25
»	»	4,0	10,85	2,0	10,10
»	»	»	»	4,0	11,65

L'examen des chiffres ne manifeste en rien l'existence d'un optimum, et à cet égard les conclusions de Lœvenhart et Souder ne sont pas justifiées par les faits qu'ils apportent ;

2° En ce qui regarde les éthers, par contre, il ressort nettement des résultats expérimentaux qu'en augmentant régulièrement la concentration de sels biliaires l'activation, après être passée par un optimum, diminue très sensiblement.

D'une étude extrêmement minutieuse de l'action du cholate de soude sur la stéapsine extraite de la « Pancréatine Rhenania » H. Donath (83), dans le cas de la saponification de l'huile, concluait que, « jusqu'à une certaine limite, l'activité croissait avec la quantité d'acide cholalique employée. Une fois cette limite dépassée, une nouvelle adjonction d'acide cholalique ne provoquait aucune augmentation de l'activité ».

Dans le cours de son travail Donath écrit : « On a l'impression qu'il y a tout d'abord transformation d'un zymogène inactif; une nouvelle addition d'activateur reste sans effet. » On voit qu'il n'est plus du tout question ici d'action inhibitrice pour une concentration quelconque ou même d'une diminution de l'activation.

Nous nous trouvons donc en présence de deux données différentes, sinon contradictoires : existence d'un seuil pour la saponification de l'huile, d'un optimum pour les éthers.

Le nombre des expériences sur lesquelles se fondent Lœvenhart et Souder, pour affirmer l'existence d'un optimum, étant des plus restreints et aucune tentative n'ayant été faite pour essayer de dégager la signification de cet optimum, les recherches de Donath ayant porté sur un produit commercial préparé à partir du tissu pancréatique et non sur le produit normal de sécrétion, nous avons repris entièrement cette question, d'abord en vue de vérifier les faits avancés par Lœvenhart et Souder et par Donath, ensuite pour rechercher s'il existait vraiment une différence radicale dans la manière de se comporter des sels biliaires, quand on en fait varier la concentration, lorsqu'il s'agit de l'hydrolyse des éthers ou de la saponification des graisses.

α. *Cas de l'huile.* — Nous avons fait porter nos recherches sur une très longue échelle de concentrations.

Les résultats consignés dans le tableau CI constituent une confirmation sans réserve des conclusions de Donath.

Dans les dix expériences, les résultats sont identiques. L'accélération croît parallèlement à l'augmentation de concentration jusqu'à une certaine limite, variable d'ailleurs suivant le suc employé. Cette limite atteinte, une nouvelle addition de sels biliaires ne modifie plus rien. L'expérience III montre qu'en doublant la concentration, en passant de 12,4 à 24,8 p. 100, la valeur de la saponification exprimée en centimètres cubes de NaOH N/20 est portée de 20,0 à 20,3 ; même fait dans l'expérience VI, où le passage de la concentration de 24,8 à 49,6 p. 100 n'a apporté aucune modification sensible (12,8 contre 12,4) dans la saponification. Et il ne s'agit plus ici de concentrations faibles. Lorsque, passant

TABLEAU CI

Influence des variations de concentration en sels biliaires sur la saponification de l'huile par le suc pancréatique.

(*Les chiffres représentent des centimètres cubes de NaOH N/20. Pour neutraliser les acides gras formés par saponification totale dans chaque prise d'essai, il faudrait 62cc,5 de NaOH N/20.*)

CONCENTRATIONS en sels biliaires en grammes p. 100.	Exp. I.	Exp. II.	Exp. III.	Exp. IV.	Exp. V.	Exp. VI.	Exp. VII.	Exp. VIII.	Exp. IX.	Exp. X.
0,031	»	1,2	1,3	2,3	»	2,5	2,4	4,0	9,2	8,8
0,062	»	»	1,3	2,3	11,4	»	3,7	4,9	6,5	»
0,155	»	»	1,3	2,8	11,6	»	»	»	»	»
0,310	»	1,5	1,5	3,4	14,7	»	»	»	»	»
0,620	»	2,2	3,1	5,4	16,0	4,8	6,2	7,2	8,0	11,5
0,800	17,5	»	»	»	»	»	»	»	»	»
1,550	»	8,7	6,7	8,6	17,0	»	»	»	»	»
2,000	20,7	»	»	»	»	»	»	»	»	»
3,100	»	12,1	12,2	12,0	18,3	4,2	»	8,2	10,9	13,3
4,000	24,9	»	»	»	»	»	»	»	»	»
6,200	»	»	16,6	17,8	23,1	»	»	»	»	»
6,600	28,0	»	»	»	»	»	»	»	»	»
8,000	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
12,400	»	»	20,0	21,8	26,3	9,2	7,7	10,5	15,3	17,9
24,800	»	21,2	20,3	25,6	»	12,4	9,7	13,0	19,0	21,5
49,600	»	»	»	»	»	12,8	»	»	»	»

de 25 à 50 p. 100, on ne provoque aucune modification, on est en droit de dire qu'il n'y a pas d'optimum, mais un seuil.

Comparant ce fait aux modifications apportées aux propriétés protéolytiques du suc par l'addition de kinase, on est frappé par la disproportion quantitative des deux phénomènes ; il faut des quantités très minimes de kinase pour développer la totalité du pouvoir trypsique du suc; il faut au contraire des concentrations très élevées de sels biliaires pour porter à son maximum l'action lipasique. Mais ce ne sont là que des différences quantitatives ; qualitativement, le phénomène est le même : seuil et non optimum.

β. *Cas des éthers.* — Nous avons tout d'abord essayé de retrouver sur les éthers l'existence de l'optimum signalé par Lœvenhart et Souder, dans les limites de concentrations à l'intérieur desquelles ces auteurs se sont tenus et en utili-

sant deux éthers : le butyrate d'éthyle et l'acétate de méthyle.

Les résultats consignés dans le tableau CII ne laissent aucun doute sur la réalité du phénomène : pour les deux éthers étudiés, cet optimum se tient au voisinage d'une concentration de 0gr,3 p. 100.

Devant ce résultat, nous nous sommes posés la question de savoir si, dans le cas d'un même suc, la position de l'optimum variait avec la nature des éthers.

TABLEAU CII

Influence de concentrations croissantes en sels biliaires sur la saponification des éthers par le suc pancréatique.

(*Durée d'action : six heures. Les chiffres représentent des centimètres cubes de NaOH N/20. Pour neutraliser les acides formés par saponification totale de chaque prise d'essai, il faudrait 100 centimètres cubes de NaOH N/20.*)

CONCENTRATIONS en sels biliaires en grammes p. 100.	0,033.	0.066.	0,165.	0,33.	0,66.	1,65.	3,3.
Acétate de méthyle....	3,3	18,5	32,5	45,7	42,4	32,2	28,2
Butyrate d'éthyle.....	19,3	25,2	27,3	26,2	25,1	22,7	22,0

Dans le but d'élucider cette question, nous avons fait deux séries d'essais. Dans chacune d'elles, nous avons pris des corps de même acide, — acétique pour la première, butyrique pour la seconde, — mais différant entre eux par leur radical alcool.

Les résultats des deux séries consignés dans le tableau CIII, extrêmement nets, concordent pour établir que l'optimum de concentration en sels biliaires est exactement le même pour tous les corps de même radical acide, quel que soit le radical alcool.

γ. *Y a-t-il une différence essentielle entre le cas des éthers et celui des graisses?* — Les résultats que nous venons d'apporter rendent donc manifeste l'existence d'un antagonisme entre deux manières de se comporter des sels biliaires suivant la substance à saponifier : seuil dans le cas de l'huile, optimum dans le cas des éthers ou plus exactement des composés

d'acides gras à faible poids moléculaire. Cet antagonisme est-il irréductible, est-il même réel?

TABLEAU CIII

Position de l'optimum de concentration en sels biliaires lors de la saponification de corps à même radical acide.

(*Conditions d'expériences identiques à celles du tableau CII.*)

CONCENTRATIONS en sels biliaires en gr. p. 100.	0,009.	0,018.	0,045.	0,09.	0,225.	0,45.	0,90.	2,25.
				EXPÉRIENCE I.				
Butyrate de méthyle	7,0	9,2	11,7	17,6	22,1	14,9	7,8	7,1
Butyrate de propyle	4,3	4,6	5,9	7,2	7,2	6,0	»	5,9
Butyrate d'isobutyle	2,9	3,5	6,2	6,4	8,4	8,0	5,8	6,4
Butyrate d'amyle	1,3	2,4	4,7	6,1	7,5	6,3	4,9	4,9
				EXPÉRIENCE II.				
Triacétine	9,8	11,1	13,6	17,3	25,9	18,4	10,5	8,1
Acétate de méthyle	1,6	2,5	5,2	8,7	14,6	11,7	7,0	4,5
Acétate d'éthyle	1,1	1,3	2,6	6,4	12,9	11,8	6,0	4,6
Acétate de propyle	1,2	2,4	6,1	10,5	17,2	11,4	7,0	4,3
Acétate d'isobutyle	3,2	4,7	8,0	12,1	13,4	12,3	7,8	5,6
Acétate d'amyle	3,1	4,3	6,4	9,0	8,4	8,5	7,4	5,2

Dans les expériences précédemment rapportées (Voir tableau CIII), l'observation des mélanges au moment du dosage nous permettait de constater : dans les mélanges où les concentrations en sels biliaires étaient faibles, un louche plus ou moins épais ; pour les concentrations plus élevées, un trouble ; enfin un précipité d'autant plus abondant que la concentration en sels biliaires s'élevait davantage. En outre, le précipité abondant commençait à s'observer dans le mélange dans lequel le dosage indiquait la présence d'une concentration optimale en sels biliaires. Cette constatation, comparée à l'absence d'optimum dans le cas de l'huile, nous amenait à formuler l'hypothèse que la présence de l'optimum n'est pas le

fait de l'action immédiate des sels biliaires sur la lipase, mais est due à une action secondaire déjà signalée : l'immobilisation du ferment par précipitation résultant de la présence simultanée d'acides gras inférieurs et de sels biliaires.

Pour que cette hypothèse pût être admise, il faudrait démontrer que, si le ferment peut, par un artifice quelconque, être maintenu en solution, malgré une teneur élevée en sels biliaires et en acides gras, l'optimum disparaîtra pour faire place à un seuil, exactement comme dans le cas de l'huile.

Pour réaliser ce maintien en solution, nous avons fait appel aux propriétés qui nous sont connues des précipités colloïdaux. Sachant que, très fréquemment, ces précipités se redissolvent dans un excès de précipitant, nous avons recherché ce que produirait une augmentation de la concentration en sels biliaires, c'est-à-dire qu'au lieu de nous limiter comme précédemment à des concentrations de $2^{gr},25$ p. 100, nous avons élevé les concentrations à des taux voisins de ceux précédemment employés dans le cas de la saponification de l'huile.

Conformément à notre attente, nous avons eu tout d'abord, comme dans les expériences précédentes, un louche, un trouble, puis un précipité; mais ensuite, pour des concentrations plus élevées, le précipité diminue peu à peu pour ne laisser qu'un trouble peu important lors de la concentration maximum expérimentée.

En même temps, la détermination des quantités de substances saponifiées montrait, ainsi que cela apparaît de toute évidence dans le tableau CIV, qu'après avoir diminué l'accélération se relevait considérablement avec l'augmentation de la concentration pour aboutir à un plateau, exactement comme dans le cas de l'huile. Les expériences sur les butyrates, sur la triacétine, nous montrent que la saponification n'est plus sensiblement modifiée lorsqu'on passe d'une concentration en sels biliaires de 16,6 à 24,4 p. 100.

TABLEAU CIV

Influence de concentrations croissantes en sels biliaires sur la saponification des éthers et glycérides d'acides gras à faible poids moléculaire.

(Durée d'action : six heures. — Les chiffres représentent des centimètres cubes NaOH N/20. Ils donnent directement le pourcentage des quantités saponifiées.)

CONCENTRATIONS en sels biliaires en grammes p. 100.	ACÉTATE DE PROPYLE.	ACÉTATE D'AMYLE.	BUTYRATE D'ÉTHYLE.	BUTYRATE D'ÉTHYLE.	BUTYRATE D'ÉTHYLE.	BUTYRATE D'ÉTHYLE.	TRIACÉTINE.	BUTYRATE D'ÉTHYLE.
0,000	»	»	»	»	»	»	8,7	0,4
0,016	»	0,9	4,2	7,1	8,8	9,1	9,8	3,7
0,033	5,5	2,0	8,1	7,1	11,4	9,6	»	»
0,040	»	»	»	»	»	»	11,9	4,7
0,066	12,0	»	»	5,6	12,3	9,9	»	»
0,083	»	»	»	»	»	»	14,1	5,8
0,165	14,1	»	»	5,0	9,7	»	»	»
0,166	»	2,0	»	»	»	»	16,7	6,5
0,255	»	2,4	7,3	»	»	»	15,3	»
0,266	11,5	»	»	»	»	»	»	»
0,330	7,9	»	»	4,3	8,8	10,3	»	»
0,660	6,4	2,5	6,7	3,3	6,7	9,6	13,0	6,5
0,830	»	2,7	6,6	»	»	»	12,5	6,1
1,660	6,9	1,9	6,2	4,7	7,1	9,5	9,0	6,1
2,500	»	2,6	6,1	»	»	»	8,4	5,6
3,330	10,0	2,8	6,2	6,6	8,5	8,5	9,4	3,7
6,660	14,1	4,0	8,3	»	»	»	10,1	7,4
12,200	»	»	»	8,4	10,4	10,8	»	»
13,300	17,8	6,2	9,6	»	»	»	11,2	8,1
16,600	»	»	»	9,4	12,3	12,4	»	»
24,400	»	»	»	10,2	12,9	13,1	»	»
26,600	23,6	9,2	12,4	»	»	»	11,8	10,1

En réalité, le cas de l'huile et le cas des éthers constituent un seul et même phénomène. Dans les deux cas, on aboutit à un seuil, mais par un accroissement constant, régulier, lorsque les acides formés ne précipitent pas le ferment ; en passant au contraire par un optimum apparent, dans le cas des acides gras à faible poids moléculaire qui précipitent le ferment en présence de sels biliaires.

Il nous a paru qu'il y avait intérêt à mettre ce fait en évidence, en comparant non plus des éthers à des graisses, mais des glycérides entre eux. Nous avons donc choisi, dans la série des triglycérides d'acides gras saturés, quatre corps ne différant entre eux que par le poids moléculaire de leurs acides

gras, — triacétine, tricaproïne, trilaurine et tripalmitine, — et nous avons recherché l'influence qu'exerce l'addition de sels biliaires en quantités croissantes sur la saponification de ces corps par la lipase pancréatique.

Les résultats rapportés dans le tableau CV corroborent tout ce que nous avons établi jusqu'ici : dans tous les cas, un seuil de concentration et sensiblement le même pour les quatre corps étudiés ; mais en outre, dans le cas de la triacétine, un optimum apparent très accentué, dans le cas de la tricaproïne, un optimum apparent moins marqué, alors que, pour la saponification de la trilaurine et de la tripalmitine, nous observons une ascension régulière.

TABLEAU CV

Influence de concentrations croissantes en sels biliaires sur la saponification de divers triglycérides par le suc pancréatique.

CONCENTRATIONS en sels biliaires en gr. p. 100.	TRIACÉTINE.	TRICAPROINE.	TRILAURINE.	TRIPALMITINE.
0	5,8	5,6	8,3	1,5
0,045	10,7	10,9	10,6	1,7
0,227	11,3	11,6	11,6	2,2
0,454	10,7	10,5	11,4	2,0
0,908	8,4	8,9	12,4	2,6
2,270	7,6	9,0	12,4	3,3
4,540	9,1	10,3	15,5	4,0
9,180	9,7	12,3	»	4,9
18,360	10,8	15,7	15,4	6,3

L'antagonisme entre éther et graisses s'évanouit donc à l'analyse : quel que soit le corps saponifié, il existe, dans l'activation de la lipase par les sels biliaires, un seuil de concentration et non un optimum, exactement comme dans l'activation de la trypsine par la kinase.

c. Sensibilité du pouvoir saponifiant du suc pancréatique en présence de sels biliaires vis-a-vis des agents extérieurs. — Dans une telle étude, il est évidemment possible de faire appel à toute action, à toute substance nocive pour le ferment. On peut, par exemple, comme l'a fait Langley dans le cas de la pepsine, montrer que le ferment actif est beaucoup plus sensible vis-à-vis des alcalis.

Mais il nous a paru qu'il y avait intérêt à ne faire intervenir aucune substance dont l'action peut toujours être complexe, et nous nous sommes borné à l'étude d'un agent de destruction extérieure, la température. Cette étude a été poursuivie en vue de répondre à deux questions connexes :

1° La température de destruction de la lipase est-elle abaissée par la présence de sels biliaires ;

2° Abandonné à la température de 40°, le suc pancréatique, lorsqu'il est additionné de sels biliaires, ne voit-il pas baisser beaucoup plus rapidement son pouvoir saponifiant que lorsqu'il est seul.

α. *Température de destruction.* — Des expériences relatives à la sensibilité de la lipase vis-à-vis de la chaleur ont déjà été rapportées dans la partie de notre travail spécialement consacrée à ce sujet. Nous avons eu l'occasion de noter (p. 198) une augmentation considérable de sensibilité en présence de sels biliaires. Il nous paraît cependant important de rappeler ici les faits les plus démonstratifs, qui sont résumés dans le tableau CVI.

TABLEAU CVI

Sensibilité au chauffage du suc seul ou additionné de sels biliaires.

(Les chiffres représentent des centimètres cubes de NaOH N/20. La neutralisation des acides formés par saponification totale exigerait 62cc,5 de NaOH N/20.)

NATURE des échantillons.	SUC SEUL.		SUC + SELS BILIAIRES 5 p. 100.	
	ACIDITÉ formée.	DIMINUTION de l'activité lipasique.	ACIDITÉ formée.	DIMINUTION de l'activité lipasique.
Suc non chauffé...	24,5	»	20,5	»
Suc chauffé.....	12,0	51,0 %	0,8	96 %
Suc non chauffé...	18,8	»	5,9	»
Suc chauffé.....	10,9	42,0 %	0,3	94 %
Suc non chauffé...	25,6	»	25,7	»
Suc chauffé.....	13,5	47 %	1,4	94 %
Suc non chauffé...	13,2	»	13,6	»
Suc chauffé.....	4,7	64 %	1,4	89 %

Des échantillons de suc sont immergés, soit seuls, soit additionnés de sels biliaires en quantité telle que la concentration soit de 5 p. 100, dans un bain-marie à 50° pendant dix minutes. Au bout de ce temps, on ajoute à tous les mélanges une même quantité d'huile, et on laisse digérer pendant le même temps au thermostat à 40°. Chaque expérience comporte un témoin non chauffé.

Les résultats expérimentaux parlent d'eux-mêmes : alors qu'un chauffage à 50° pendant dix minutes supprime à peu près toute activité lipasique du suc en présence de sels biliaires, cette activité n'est diminuée que de 50 p. 100 lorsque le suc est chauffé seul.

β. *Comparaison de la diminution du pouvoir lipasique du suc à 40° seul ou en présence de sels biliaires.* — De très nombreux exemples nous ont montré que du suc conservé à 40° voit diminuer, mais très lentement, sa propriété saponifiante.

Lorsque le suc est sensibilisé par les sels biliaires et qu'il est conservé à 40° pendant des temps variés avant d'être mis à agir sur un corps gras, — de l'huile, dans nos essais, — on observe deux phénomènes qui ressortent très nettement des résultats de nos expériences sur ce point, résultats consignés dans le tableau CVII.

TABLEAU CVII

Vitesse de disparition du pouvoir saponifiant du suc conservé à 40° en présence de sels biliaires.

DURÉE de conservation du mélange suc + sels biliaires avant l'addition d'huile.	Exp. I. Suc+sels biliaires 5 p. 100.	Exp. II. Suc+sels biliaires 5 p. 100.	Exp. III. Suc+sels biliaires 5 p. 100.	Exp. IV. Suc+sels biliaires 1,25 p. 100.	Exp. V. Suc+sels biliaires 1,25 p. 100.	Exp. VI. Suc+sels biliaires 1,25 p. 100.	Exp. VII. Suc+sels biliaires 5,5 p. 100.	Exp. VIII. Suc+sels biliaires 2,5 p. 100.	Exp. IX. Suc+sels biliaires 5 p. 100.
0	19,8	102,7	36,0	21,2	26,0	29,2	81,5	35,3	43,1
30 min.	21,8	»	36,2	29,9	30,7	30,3	»	37,9	46,1
1 heure.	20,6	57,8	26,8	17,9	27,0	33,0	80,0	39,4	62,6
2 heures	»	»	»	»	»	»	»	»	45,9
3 —	18,0	»	7,0	3,0	10,0	23,5	47,0	14,6	»
4 —	»	54,0	»	»	»	»	»	»	»
5 —	12,7	»	3,6	1,8	4,9	6,5	»	»	»
24 —	1,4	5,7	»	»	»	»	»	»	5,5

Un premier phénomène dont l'importance est extrêmement variable suivant les sucs employés : un contact de trente minutes à une heure augmente nettement l'activité de la lipase. Mais cette augmentation, qui est après une heure de 45 p. 100, dans l'expérience IX, de 13 p. 100 dans l'expérience V, de 11 p. 100 dans l'expérience VIII, est parfois à peine sensible dans les autres essais. Bien qu'inconstant quantitativement, ce fait n'en est pas moins fort intéressant, car il montre que les sels biliaires exercent une action directe sur le suc lui-même.

Un second phénomène dont l'allure est sensiblement la même dans tous les cas : affaiblissement très rapide de la lipase. Après cinq heures, le suc ne possède plus qu'une action saponifiante des plus médiocres.

Par ailleurs, toutes les expériences rapportées au cours de ce travail montrent qu'une telle destruction n'a plus lieu, ou tout au moins est considérablement ralentie lorsque le mélange suc et sels biliaires, au lieu d'être abandonné seul à l'étuve à 40°, est mis à agir sur une graisse. Nous savons, en effet, que, dans les mélanges en digestion, la saponification se poursuit très activement longtemps après la cinquième heure.

L'augmentation de sensibilité de la lipase du suc pancréatique vis-à-vis de la température, lorsque ce ferment est sensibilisé par les sels biliaires, constitue donc un nouveau point de contact avec le cas des ferments protéolytiques, qui, lorsque le suc est kinasé, disparaissent beaucoup plus rapidement à 40° que lorsqu'il est seul.

Au total notre étude nous a montré :

D'une part, que l'activation énergique exercée par la bile sur le pouvoir saponifiant du suc pancréatique doit être rapportée aux sels biiaires ;

D'autre part, que : par la multiplication considérable de la saponification des corps d'acides gras à faible poids moléculaire, qui donne à la présence des sels biliaires un caractère de nécessité presque absolue ; par l'existence dans tous les cas d'un seuil de concentration et non d'un optimum ; par

l'action directe exercée sur le suc et manifestée par une augmentation considérable de la sensibilité vis-à-vis de la température ; les sels biliaires ne doivent pas être considérés comme un accélérateur banal, mais possèdent bien les qualités d'un coferment et qu'ils occupent, dans ce groupe de corps, une place très voisine de celle de la kinase intestinale.

***

Lorsqu'on fait agir *in vitro* du suc pancréatique sur un corps gras à une température voisine de celle de l'organisme, on est frappé de la lenteur de la saponification. Une conclusion paraît immédiatement s'imposer : la saponification est un processus accessoire, et l'absorption des graisses procède par un mécanisme autre que celui qui préside à l'absorption des deux autres groupes d'aliments, hydrates de carbone ou albumines.

Dès l'abord, nos recherches sur l'absorption ne nous ont pas permis de partager cette manière de voir. Nous avons pu, en effet, constater que la vitesse d'absorption des graisses, traduite par l'élévation du taux des acides gras du sang, est rigoureusement parallèle à la résistance qu'elles offrent à l'attaque par le suc pancréatique.

D'autre part, la faible saponification observée lors de l'action *in vitro* du suc est due au fait qu'on isole alors le suc des conditions normales de son action. Si l'on veut bien maintenant songer que cette action est considérablement accélérée : par le mélange intime de la graisse avec le suc; par la présence d'électrolytes, et cela au maximum pour des concentrations en chlorure de sodium voisines de celles formées dans l'intestin par neutralisation du chyme acide ; par une réaction légèrement alcaline qui se rapproche très vraisemblablement beaucoup de celle réalisée pendant toute la phase active de la digestion intestinale ; enfin et surtout par le coferment qu'apporte la bile ; on cessera de tenir pour improbable une saponification des graisses, sinon complète, tout au moins très considérable, au cours de la digestion. On admettra bien volontiers, au contraire, que l'intestin réalise un milieu de

choix pour mener rapidement cette opération à bonne fin.

Sans doute la conclusion logique de notre travail aurait-elle dû être de montrer que toutes les conditions favorisantes mises en lumière sont additives et que, en les réunissant, on peut obtenir, dans les limites habituelles de durée de l'acte digestif, une saponification totale.

Cette expérience reste à faire. Si nous ne l'avons pas tentée, c'est que nous n'avons pas su imaginer la technique qui en aurait rendu les résultats significatifs. Il faudrait en effet éliminer, presque au fur et à mesure de sa production, comme le fait l'organisme, le seul facteur empêchant dont nous avons constaté l'action: les produits de réaction et particulièrement les acides gras. Nul doute pour nous, puisque, dans bien des cas, ce facteur empêchant présent, nous avons obtenu en six heures des saponifications atteignant 30 à 40 p. 100 des graisses à digérer, que nous aurions été bien près de la saponification totale, s'il nous avait été possible, sans troubler la réaction par l'intervention de substances étrangères, d'éliminer les acides gras.

La question de la digestion et de l'absorption des graisses est loin d'être résolue. Le fait que ni acides gras ni glycérine ne se retrouvent en quantités appréciables dans le sang semble bien impliquer une synthèse de ces éléments dans la muqueuse intestinale, mais le mécanisme de cette synthèse reste entièrement à établir ; la pénétration même de ces acides gras dans la cellule, acides gras insolubles dans l'eau, grâce à la présence de la bile, pose de bien intéressants problèmes physico-chimiques.

Mais notre étude n'aura cependant pas été complètement inutile, si l'on veut bien admettre qu'elle a tout au moins apporté une contribution à la connaissance du mécanisme de cette digestion et de cette absorption, en montrant que tout concorde pour supprimer toute distinction essentielle entre ces processus et ceux qui président à l'introduction dans l'organisme des autres matières alimentaires.

Dans le cas des graisses, comme dans celui des matières hydrocarbonées ou des albumines, une hydrolyse préalable de

la substance à digérer est la condition première de l'absorption, et là aussi l'organisme réalise toutes les conditions de milieu favorables à la diastase chargée de cette hydrolyse.

CHAPITRE II

NATURE UNITAIRE OU PLURALE DE LA LIPASE PANCRÉATIQUE. SES CARACTÉRISTIQUES

Dans toutes nos recherches sur les conditions d'action de la lipase, nous avons fait appel, pour déterminer l'intensité de la saponification, tantôt à des glycérides et tantôt à des éthers contenant : des acides gras à faible poids moléculaire (acétique, butyrique), ou à poids moléculaire élevé (palmitique, stéarique) ; saturés ou non saturés (oléique) ; des alcools de divers poids moléculaires et tantôt des monoalcools, tantôt des polyalcools.

Des travaux antérieurs nous avaient appris, en effet, que le suc pancréatique attaque la monobutyrine (Berthelot, 27), l'éther acétique (Heritsch), un certain nombre d'éthers éthyliques, la di et la triacétine (Kastle et Lœvenhart).

Mais en poursuivant ainsi notre étude, en faisant agir indifféremment le suc sur une substance quelconque, par là même nous admettions implicitement que tous les corps étaient attaqués par un ferment unique. Cependant, nous pouvions relever de très notables différences dans la manière de se comporter du suc vis-à-vis des corps sur lesquels nous le faisions agir ; entre autres faits, il nous a été donné de signaler que le suc seul attaque à peine le butyrate d'éthyle, alors qu'il exerce une action saponifiante énergique sur l'huile.

Par ailleurs, la plupart des auteurs ne rapportent pas aux mêmes enzymes l'hydrolyse des éthers et celle des glycérides et distinguent plusieurs groupes de ferments saponifiants.

1° *Éthérases.* — Ce que l'on doit comprendre sous ce mot est assez mal précisé. Il semble bien que l'on réserve le nom

d'éthérase à tout ferment hydrolysant un éther constitué par un alcool et un acide, tous deux monovalents et tous deux appartenant à la série grasse.

2° *Lipase.* — Ce que l'on doit comprendre sous ce mot n'est pas non plus bien précisé. Pour certains, il convient uniquement aux ferments qui saponifient les graisses naturelles ; d'autres l'ont appliqué aux cas de dédoublement de glycérides synthétiques, telles que la monobutyrine. Il semble bien que ce nom est plus généralement réservé aux enzymes attaquant les triglycérides d'acides gras à poids moléculaire élevé.

3° *Phénolase.* — Il s'agit ici de ferments dédoublant éthers ou glycérides contenant dans leur molécule un radical phénolique.

Il convient de noter, en outre, que jamais la question de déterminer s'il y avait une ou des éthérases, une ou des lipases, n'a été précisée.

Il nous faut donc maintenant savoir s'il y a lieu de rapporter à un seul et même ferment les actions saponifiantes du suc ou si, au contraire, des raisons militent pour l'établissement d'une distinction entre éthérase, lipase, phénolase.

Cette question une fois élucidée, le suc pancréatique manifestant de grandes différences dans son aptitude à attaquer les corps qu'il saponifie, comme il se distingue très vraisemblablement à cet égard soit des catalyseurs chimiques comme les acides, soit d'autres catalyseurs biologiques tels que la lipase hépatique par exemple, nous aurons à comparer la résistance à l'action du suc de tous les types de substances attaquées. Une telle étude nous permettra de dégager les caractéristiques de la propriété saponifiante du suc pancréatique.

§ A. — Le suc pancréatique contient-il un ou plusieurs ferments saponifiants?

Pour répondre à la question posée : les *actions saponifiantes du suc pancréatique doivent-elles ou non être rapportées à un seul ferment*? nous devons successivement envisager :

1° S'il est possible d'établir dans le suc, par la présence ou l'absence de pouvoir saponifiant vis-à-vis de telle ou telle catégorie de corps, par l'intensité de son action dans certains cas et sa médiocrité dans d'autres, une séparation radicale entre les divers types préalablement admis : éthérase, lipase, phénolase ;

2° Si les diverses méthodes habituellement employées pour différencier les actions diastasiques permettent d'établir des subdivisions réelles parmi les propriétés saponifiantes du suc pancréatique.

1° **Distinctions fondées sur les différences d'action du suc sur les divers corps qu'il attaque.** — L'affirmation d'une distinction spécifique entre la maltase et l'invertine ne surprend pas. Des différences fondamentales séparent le maltose du saccharose. Non seulement les deux hexoses constitutifs sont différents, mais, fait beaucoup plus important, leur mode de liaison n'est pas le même. On peut donc facilement comprendre qu'une action diastasique s'exerce sur un corps et pas sur l'autre.

Une telle distinction n'apparaît pas dès l'abord dans le cas des actions lipasiques : tous les corps dont il est ici question possèdent un caractère commun fondamental, c'est que ce sont des éthers, des corps de même structure, qu'il s'agisse d'éthers au sens strict du mot ou de graisses.

Si donc on veut faire intervenir une distinction, — telle que éthérase, lipase, phénolase, — il faut garder présent à l'esprit que cette distinction portera non pas sur un mode d'attache différent des radicaux, mais uniquement sur la variation de composition des radicaux.

Une distinction fondée sur ce caractère est-elle légitime? Les variations d'action du suc suivant la composition des radicaux de l'hydrolyte permet-elle d'établir l'existence dans ce suc d'une multiplicité de ferments spécifiquement distincts ?

a. Y a-t-il lieu de distinguer entre éthérase et lipase? — Par éthérase, on entend en général un ferment susceptible de dédoubler les éthers ordinaires tels que l'acétate d'éthyle ; par lipase, on entend un ferment susceptible de dédoubler les

glycérides. La distinction entre ces deux ferments porte donc uniquement sur le fait que, dans un cas, il y a détachement d'une molécule d'acide et d'une molécule d'alcool et, dans l'autre, de trois molécules d'acide et d'une molécule d'alcool trivalent. Une telle distinction aboutit à des résultats absurdes en ce qui concerne le suc pancréatique. Si, en effet, nous faisons agir ce suc, d'une part, sur la série des éthers éthyliques d'acides gras saturés normaux, d'autre part sur la série des triglycérides des mêmes acides, les corps étant employés dans chaque série en quantités équimoléculaires, nous obtiendrons des résultats, consignés dans le tableau CVIII, montrant que, si nous considérons les corps d'acides gras inférieurs (acétate et butyrate d'éthyle, triacétine et tributyrine), nous aboutirons à admettre la présence simultanée d'une éthérase et d'une lipase toutes deux très actives ; par contre, si nous considérons les composés d'acides gras plus élevés (éthers et glycérides de l'acide laurique et au-dessus), nous aboutirons à admettre la présence d'une lipase et l'absence à peu près complète d'éthérase.

TABLEAU CVIII

Action comparée du suc sur les éthers éthyliques et les glycérides d'acides gras saturés normaux.

(Tous les tubes contiennent une même quantité de suc pancréatique, soit 5 centimètres cubes ; le dédoublement a lieu à 40°. Sa mesure a été faite à l'aide de NaOH N/20 après cinq heures pour I et vingt-quatre heures pour II. Il suffit de multiplier par 2 les chiffres de I et par 1,6 les chiffres de II pour avoir le pourcentage de substance dédoublée.)

I.		II.	
NATURE DES ÉTHERS.	ACIDITÉ formée en NaOH N/20.	NATURE DES ÉTHERS.	ACIDITÉ formée en NaOH N/20.
Acétate d'éthyle	9,6	Triacétine	5,2
Propionate d'éthyle	12,7	Tributyrine	7,5
Butyrate d'éthyle	13,1	Tricaproïne	6,7
Valérianate d'éthyle	12,3	Tricaprylïne	10,6
Caproate d'éthyle	11,5	Tricaprinine	13,8
Caprylate d'éthyle	9,9	Trilaurine	16,5
Caprinate d'éthyle	4,7	Trimyristine	10,2
Laurate d'éthyle	2,2	Tripalmitine	1,5
Myristate d'éthyle	0,4	Tristéarine	0,9
Palmitate d'éthyle	0,3		

Cette distinction entre éthérase et lipase devient moins défendable encore si l'on considère que le suc pancréatique dédouble à la fois, ainsi qu'il ressort de l'expérience ci-dessous, l'acétate de méthyle, le glycol diacétique, la triacétine.

Les substances sont employées en quantités isoacides. Tous les mélanges contiennent une même quantité de ferment (2 centimètres cubes + 1 centimètre cube sels biliaires à 10 p. 100). L'acidité est mesurée à l'aide de NaOH N/20. Le pourcentage de substance dédoublée est obtenu en multipliant le chiffre d'acidité par 2.

	Acidité formée en cent. cubes NaOH N/20.
Acétate de méthyle	5,4
Glycol diacétique	9,8
Triacétine	10,9

Faudra-t-il alors établir une distinction nouvelle, créer un nom nouveau pour l'action saponifiante que le suc exerce sur les éthers du glycol? En réalité, on ne peut admettre, en ce qui regarde les composés d'acides gras d'alcool variable, aucune distinction rigoureuse. Quel que soit l'alcool gras, — mono ou polyvalent, — auquel les acides sont liés, il paraît logique d'admettre que tous ces corps sont dédoublés par un même agent diastasique.

b. Doit-on établir une classe spéciale pour les ferments agissant sur les éthers aromatiques? — Entre le ferment qui dédouble les éthers de la série grasse et celui qui attaque les éthers de la série aromatique, peut-on établir une différence nette (1)? Sans doute, Chanoz et Doyon (64) signalent l'inactivité du suc pancréatique sur le salicylate d'amyle, mais, d'autre part, les expériences ci-dessous nous montrent qu'il peut attaquer, très faiblement à la vérité, mais très nettement, divers éthers d'acides aromatiques :

Tous les mélanges contiennent une même quantité de ferment : 5 centimètres cubes de suc pancréatique + 5 centimètres cubes de

(1) Nencki (242) a montré l'action saponifiante exercée par la macération de tissu pancréatique sur la tribenzoïcine. Mais nous savons, par ailleurs, qu'il peut exister de trop grandes différences entre les ferments qu'on peut extraire du tissu d'une glande et ceux qui sont présents dans son produit de sécrétion pour que nous puissions faire état de ce fait.

sels biliaires à 10 p. 100. Le dosage est fait avec une solution N/20 de NaOH.

	Acidité.
Benzoate de méthyle	2,7
Salicylate d'éthyle	1,1
Mandélate d'éthyle	0,7

D'autre part, le suc dédouble très nettement les éthers d'acides gras et d'alcools aromatiques.

Mêmes indications que pour l'expérience ci-dessus. Le pourcentage de substance dédoublée s'obtient en multipliant les chiffres d'acidité par 2,5.

	Acidité formée en cent. cubes NaOH N/20.
Acétate de phényle 0,27	5,8
Acétate de benzyle 0,30	7,2

Cette nouvelle distinction n'est donc pas plus fondée que la précédente. En fait, à des degrés différents, le suc pancréatique attaque les éthers organiques. Cette attaque est plus ou moins intense suivant les corps considérés, mais c'est là un fait qui s'observe aussi dans le cas des saponifications par les agents chimiques, — acides ou bases, — fait bien connu sous le nom d'empêchement stérique et dont de très nombreux exemples ont été donnés par MENSCHUTKIN, OSTWALD, etc... Nous aurons d'ailleurs à revenir longuement sur ce point. Mais, d'ores et déjà, nous pouvons conclure que les variations d'action du suc pancréatique sur les différents corps à structure éther, variations qui peuvent s'observer aussi bien avec des catalyseurs non diastasiques, ne permettent en rien d'affirmer que ce suc possède plusieurs ferments spécifiquement distincts.

2° **Distinctions fondées sur la comparaison des actions saponifiantes du suc avec celles d'autres liquides diastasiques et sur l'action de divers agents extérieurs sur la saponification.** — Les divers procédés, de valeur très variable d'ailleurs, qui permettent de distinguer plusieurs ferments dans un produit de sécrétion, dans une solution diastasique, ont été fort bien exposés par GIAJA (**117**). Nous nous contenterons donc d'en rappeler sommairement les principes

et nous étudierons ensuite les résultats qu'ils donnent, appliqués à l'action saponifiante du suc pancréatique.

a. Méthodes. — α. *Méthode des vitesses de réaction de* V. Henri *et* Larguier des Bancels. — On fait agir une même quantité de solution diastasique d'une part sur deux corps séparément, d'autre part sur les deux corps réunis, et on mesure la vitesse de réaction dans les trois cas. Si, dans le mélange, chacun des corps se dédouble comme s'il était seul, alors on en conclut à l'existence de deux ferments ; si, au contraire, la vitesse de dédoublement des corps considérés est diminuée de moitié, on en conclut qu'un même ferment agit sur ces deux corps.

C'est en utilisant une telle méthode que V. Henri et Larguier des Bancels (133) montrent, entre autres faits, que dans le suc pancréatique un même ferment agit sur la gélatine et la caséine.

β. *Méthode de comparaison.* — Si l'on possède un liquide dédoublant deux corps, on recherche parmi d'autres solutions diastasiques si ces deux corps sont toujours simultanément attaqués et, dans ce cas, on aura affaire à un ferment unique ; ou bien, au contraire, si l'on trouve une solution attaquant l'un et pas l'autre, dans ce cas on aura affaire à deux ferments distincts.

C'est en utilisant une telle méthode que Bourquelot distingue la lactase de l'émulsine : le kéfir agit sur le lactose et non sur les glucosides, le liquide d'*Aspergillus* hydrolyse les glucosides et ne touche pas au lactose.

γ. *Méthode de destruction partielle.* — Dans un liquide susceptible d'hydrolyser plusieurs corps, on essaye d'affaiblir ou de supprimer l'une des actions, à l'exception des autres, par l'intervention d'agents extérieurs (modifications de température, variations de réaction de milieu, addition de corps étrangers divers).

La température de destruction a en particulier été fréquemment employée pour séparer des actions diastasiques.

b. Application de ces méthodes aux propriétés saponifiantes du suc pancréatique. — α. *Méthode des vitesses de réaction.* — De toutes les méthodes qui permettent d'établir, dans un liquide donné, l'unité ou la multiplicité des actions diastasiques, la *méthode des vitesses de réaction* est sans conteste la plus élégante ; mais son emploi est délicat, et, si elle peut trouver de fort intéressantes applications dans le cas des hydrates de carbone ou des protéiques, elle ne peut ici nous rendre aucune service.

Elle exige en effet un certain nombre de conditions dont trois au moins ne peuvent être réalisées dans le cas qui nous

préoccupe : un milieu homogène, la non-intervention des produits formés au cours d'une action sur la vitesse de l'autre, l'emploi de concentrations qui n'influent plus sur la vitesse de réaction.

Si nous voulons en effet distinguer entre éthérase et lipase, nous serons amenés à faire agir le suc, par exemple, sur un mélange de trioléine et d'éther acétique. Or, l'un de ces corps est soluble dans l'eau, l'autre ne l'est pas. Nous pourrons donc avoir des résultats qui pourront parfaitement être rapportés aussi bien à deux ferments agissant séparément qu'à un même ferment se partageant, grâce à sa solubilité, entre la phase grasse et la phase aqueuse.

D'autre part, dans un tel mélange, l'acide acétique produit peut inhiber l'action sur la trioléine. L'absence de saponification de l'huile pourra nous amener ainsi à conclure à l'existence de deux diastases distinctes, alors qu'il s'agira simplement d'un phénomène inhibiteur.

Enfin nous avons vu, dans le cas de produits solubles, la vitesse d'hydrolyse croître avec la concentration, et cela jusqu'à la limite de solubilité (Voir p. 192). Pour toutes ces raisons, la méthode des vitesses de réaction ne peut trouver ici à s'appliquer.

β. *Méthode de comparaison.* — La méthode de comparaison a déjà été appliquée par Lœvenhart (**193**) à la différenciation des lipases. Étudiant l'action des extraits de foie et de pancréas sur les acétines, sur un certain nombre d'éthers éthyliques d'acides gras saturés et sur l'huile, Lœvenhart conclut à la non-identité des ferments du foie et du pancréas, mais il ajoute « que l'action du pancréas sur tous les éthers étudiés doit probablement être attribuée à un enzyme unique ». Les recherches de Lœvenhart ne portent pas sur des séries assez longues. Nous avons donc repris cette étude en faisant agir des extraits aqueux de foie, — comme nous l'avons fait pour le suc pancréatique, — sur la série des éthers éthyliques et des glycérides d'acides gras saturés.

Pour obtenir les extraits, on lave un foie de Chien à l'aide d'une solution de chlorure de sodium à 8 p. 1 000, laquelle, pénétrant sous pres-

sion dans la veine porte, irrigue l'organe. Dès que le foie est complètement décoloré, il est réduit en purée à l'aide du broyeur Latapie. La purée est mise à macérer à une température de 2° ou 3° pendant vingt-quatre heures dans cinq fois son volume d'eau chloroformée. Au bout de ce temps, on filtre d'abord sur étamine ou bien on centrifuge. Dans les deux cas, le liquide obtenu est filtré sur papier. Les conditions dans lesquelles ce liquide est mis à agir sur les éthers sont exactement les mêmes que lors de l'emploi du suc pancréatique. Toutefois, un témoin est constitué par le liquide seul non bouilli; ce liquide, riche en albumines et en glucose, présente en effet, par suite de phénomènes d'autolyse, une acidification propre loin d'être négligeable, pendant la durée des expériences.

L'examen du tableau CIX fait apparaître une différence importante entre la propriété saponifiante du foie et celle du suc pancréatique. Le foie dédouble les éthers et les glycérides d'acides gras à faible poids moléculaire; il ne s'attaque pas aux corps dans la constitution desquels il entre des acides gras supérieurs.

TABLEAU CIX

Action des extraits aqueux de foie sur les éthers et les glycérides d'acides gras saturés normaux.

(Les chiffres représentent des centimètres cubes NaOH N/20; le pourcentage de substance dédoublée est obtenu en multipliant par 2 les chiffres de la colonne I, par 1,66 les chiffres de la colonne II. Durée d'action : vingt-quatre heures.)

I.		II.	
NATURE DES ÉTHERS.	ACIDITÉ formée en NaOH N/20.	NATURE DES ÉTHERS.	ACIDITÉ formée en NaOH N/20.
Acétate d'éthyle	5,0	Triacétine	13,4
Propionate d'éthyle	8,5	Tributyrine	6,4
Butyrate d'éthyle	7,9	Tricaproïne	4,5
Valérianate d'éthyle	18,3	Tricapryline	6,0
Caproate d'éthyle	12,2	Tricaprinine	3,3
Caprinate d'éthyle	2,3	Trilaurine	0,3
Laurate d'éthyle	0,0	Trimyristine	0,0

Le suc pancréatique, lui, non seulement dédouble ces mêmes corps, mais encore, quoique à des degrés différents, saponifie tous les glycérides étudiés jusqu'à la tristéarine. Cette différence est physiologiquement très importante; les

glycérides respectés par l'extrait hépatique et que saponifie le suc pancréatique constituant la majeure partie des graisses alimentaires ; mais permet-elle d'affirmer l'existence dans le suc de deux ferments distincts? Remarquons tout d'abord qu'il ne s'agit pas de distinction entre éthers et glycérides, le foie dédoublant aussi bien les uns que les autres, pourvu que l'acide qui entre dans leur composition soit de faible poids moléculaire, il s'agit uniquement d'une distinction portant sur le poids moléculaire des acides gras. Et alors le foie dédoublant les glycérides sensiblement jusqu'à la tricapryline et le suc pancréatique les dédoublant tous, on serait amené à conclure qu'il existe dans le suc deux ferments, l'un pour les glycérides à faible poids moléculaire (jusqu'à la tricapryline), l'autre pour les glycérides plus élevés. Il nous paraît inutile d'insister sur ce qu'une telle distinction aurait d'artificiel.

γ. *Méthodes de destruction partielle.* — Ces méthodes, comme nous l'avons dit plus haut, consistent dans la suppression, par une action extérieure, d'un processus diastasique. Les agents que nous avons étudiés sont : la température, les électrolytes, les sels biliaires.

Température. — Si l'on chauffe du suc pancréatique à des températures variant de 45° à 55°, et qu'on fasse agir ces sucs chauffés sur du butyrate d'éthyle, de la triacétine, de la trioléine, on constate dans tous les cas le même affaiblissement des propriétés diastasiques.

TABLEAU CX

(Les chiffres représentent les centimètres cubes de NaOH N/20 nécessaires pour neutraliser après six heures d'action à 37°.)

NATURE DES SUBSTANCES.	SUC non chauffé.	SUC CHAUFFÉ dix minutes à 45°.	SUC CHAUFFÉ dix minutes à 50°.	SUC CHAUFFÉ dix minutes à 55°.
Butyrate d'éthyle..	21,1	13,7	8,0	0
Triacétine	24,6	15,8	11,9	0
Trioléine	88,2	53,8	39,3	0

De plus, si l'on étudie l'influence qu'exerce la température

sur la vitesse de l'action saponifiante du suc sur ces différents corps, on constate, comme nous l'avons précédemment indiqué (Voir p. 199) que cette influence est de même ordre, quel que soit le corps considéré.

Électrolytes. — Lœvenhart et Peirce (*loc. cit.*) ont mis en évidence l'action inhibitrice exercée par la fluorure de sodium sur la saponification par le suc pancréatique, action beaucoup plus importante sur les éthers que sur les graisses. Ce fait permet-il une distinction entre éthérase et lipase? Si l'on veut bien se reporter à nos recherches sur les électrolytes, on verra :

Que l'action du fluorure de sodium ne se distingue pas essentiellement de celle des autres sels de soude de la même série chimique (chlorure, bromure, iodure) ;

Que, suivant la concentration employée, tous ces sels accélèrent ou inhibent la saponification des huiles;

Que, sur les composés d'acides gras à faible poids moléculaire, l'action inhibitrice s'observe seule.

Mais ne doit-on pas bien plutôt penser que ces différences dans le mode d'intervention des sels tiennent beaucoup plus à leur action sur les produits à dédoubler ou sur les produits formés qu'à une action sur le ferment lui-même. Cette manière de voir, que nos recherches précédemment exposées rendent des plus vraisemblables, ne permet pas de tirer argument de l'action des électrolytes pour ou contre l'unité du pouvoir saponifiant du suc pancréatique.

Sels biliaires. — Le suc pancréatique est toujours actif lui-même, quelle que soit la substance à saponifier. Sans doute son pouvoir est considérablement multiplié dans certains cas (éthers éthyliques d'acides gras inférieurs), beaucoup moins dans certains autres (glycérides d'acides gras supérieurs), mais il n'y a pas là une distinction qualitative absolue.

Une telle distinction peut-elle être fondée sur le mode d'action des sels biliaires. Les auteurs nous avaient en effet appris que :

1° L'addition à un mélange de suc pancréatique et d'éther — butyrate d'éthyle, par exemple, — de quantités croissantes de sels biliaires montre que, pour une certaine concentra-

tion, on aboutit à un optimum de saponification et que des concentrations plus élevées déterminent une inhibition de l'action diastasique (LŒVENHART et SOUDER) ;

2° Par contre, quelle que soit la concentration des sels biliaires dans un mélange de suc et d'huile, il n'y a jamais inhibition de la saponification; celle-ci atteint une vitesse maximum pour une concentration donnée; l'addition de nouvelles quantités de sels biliaires ne modifie plus cette vitesse (DONATH).

Il semble qu'il y ait là une distinction fondamentale entre éthérase et lipase. Il n'en est rien. En effet, nos recherches précédemment décrites sur l'action des sels biliaires, nous ont permis d'établir : que l'action inhibitrice s'observe pour tous les corps d'acides gras inférieurs, éthers ou glycérides ; que cette action, constatée à l'intérieur de certaines limites de concentrations, disparaît pour des concentrations plus élevées, pour lesquelles il n'existe plus de différence entre les corps d'acides gras à petits ou à gros pois moléculaires ; que cette action inhibitrice est due uniquement à la précipitation partielle de la diastase par l'acide formé et qu'elle ne peut avoir lieu en effet qu'avec les corps donnant naissance à des acides dissociés. On ne saurait donc baser aucune distinction sur un fait de ce genre, simple épiphénomène de l'action diastasique. L'étude de l'action des sels biliaires ruine donc non seulement tout essai de distinction entre ferment des éthers et ferment des glycérides, mais aussi toute distinction portant sur le poids moléculaire des corps saponifiés.

Au total, notre enquête sur la nature unitaire ou plurale des propriétés saponifiantes du suc pancréatique nous montre que :

Les différences observées dans l'action exercée par le suc pancréatique sur les corps à fonction éther-sel ne permettent nullement d'affirmer l'existence de plusieurs ferments saponifiants dans le suc et particulièrement d'y distinguer une éthérase, une lipase et une phénolase présentant des caractères distinctifs ;

Les résultats obtenus en appliquant au suc pancréatique

les méthodes de comparaison et de destruction partielle (température, action des électrolytes, action des sels biliaires) tendent à montrer que toutes les actions saponifiantes du suc pancréatique sont l'œuvre d'un agent unique.

La lipase pancréatique est, suivant la terminologie de Hanriot (125), créée pour caractériser les propriétés saponifiantes du sérum sanguin, un ferment de fonction (1); c'est un catalyseur de la fonction éther-sel.

§ B. — Caractéristiques de la lipase pancréatique.

Toutes les actions exercées par le suc sont le fait d'un seul et même enzyme ; la lipase pancréatique constitue ainsi un type marqué d'un ferment de fonction.

Mais alors, si un ferment unique agit sur un nombre considérable de corps appartenant tous à une même famille, mais dont la composition et la constitution des radicaux varient notablement, l'étude de l'influence qu'exercent ces variations de composition ou de constitution pour augmenter ou diminuer la résistance opposée à l'attaque par la lipase pancréatique s'impose immédiatement.

Une telle étude présente un double intérêt :

1° Elle permet de caractériser biochimiquement l'agent diastasique étudié. L'existence dans les organismes supérieurs d'un assez grand nombre de ferments saponifiants, — suc pancréatique, suc intestinal, foie, leucocytes, sérum, — nous oblige à définir aussi exactement qué possible ces différents ferments par l'extension de leur action, afin de nous représenter le rôle physiologique qu'ils peuvent jouer. La nécessité de caractériser ainsi les agents diastasiques est évidente, et l'absence de cette caractérisation peut mener à des conclusions non fondées du genre de celles auxquelles aboutit Lœvenhart dans sa conception du métabolisme des corps

(1) Le terme « ferment de fonction », appliqué par Hanriot aux propriétés saponifiantes du sérum, est encore bien mieux adapté au cas du suc pancréatique. Comme l'ont montré de nombreuses recherches postérieures, les actions du sérum sont assez limitées ; en particulier, il n'attaque pas les graisses : trioléine, tripalmitine, tristéarine. Par contre, il est peu d'éthers ou de glycérides résistant à l'attaque du suc pancréatique.

gras lorsqu'il raisonne implicitement ainsi : le foie est susceptible de dédoubler le butyrate d'éthyle ; il possède donc un ferment saponifiant ; or, le pancréas, qui possède aussi un ferment saponifiant, peut, à l'aide de ce ferment, réaliser la synthèse des graisses neutres à partir de leurs constituants, acides gras et glycérine ; donc le foie peut réaliser la synthèse des graisses neutres. Conclusion hâtive pour ne pas dire inexacte, puisque le foie, comme nous l'avons vu précédemment, ne saponifie pas tous les triglycérides qu'attaque le suc pancréatique.

Cette nécessité de caractériser les ferments saponifiants s'est d'ailleurs imposée depuis longtemps déjà, et particulièrement au sujet de l'action du sérum sanguin ; elle avait abouti à une distinction en lipase vraie, — qui attaque les graisses naturelles, — et en monobutyrinase ou éthérase. Une telle distinction ne repose sur aucun caractère chimique, et nous venons d'établir tout ce qu'elle aurait d'artificiel. Il n'existe pas, en effet, de ferment saponifiant dont l'action se limite à la monobutyrine. Tout ferment attaquant la monobutyrine attaque aussi la triacétine, le butyrate d'éthyle, l'acétate d'éthyle, etc. ; il n'existe pas non plus de ferment n'attaquant que des éthers et n'attaquant aucun glycéride. Il est donc nécessaire de caractériser plus exactement l'extension d'action des ferments saponifiants, et pour ce faire de rechercher comment le ferment étudié agit sur des corps à structure éther, soit en prenant des séries continues telles que celle des éthers éthyliques d'acides gras saturés et celles des glycérides des mêmes acides (groupement particulièrement intéressant au point de vue biologique), soit en faisant varier la composition ou la configuration des radicaux qui entrent dans la constitution des éthers soumis à l'action saponifiante.

2° Elle permet de déterminer l'influence qu'exercent sur l'action d'un catalyseur biologique la composition, la configuration moléculaire des hydrolytes. Des faits nombreux ont montré l'extrême sensibilité des agents diastasiques vis-à-vis des modifications de structure des corps qu'ils attaquent. Nous n'en voulons citer que quelques-uns parmi les plus caractéristiques : l'alanyl-glycine est hydrolysée par le suc

pancréatique, tandis que la glycyl-alanine ne l'est pas (ABDERHALDEN et FISCHER, 1, 2); l'invertine détache beaucoup plus difficilement le lévulose lorsqu'elle s'attaque au raffinose que lorsqu'elle agit sur le saccharose (BIERRY, *loc. cit.*); le lactose et la lactosurée sont hydrolysés facilement par le suc intestinal de Vache; l'acide lactobionique, la lactosazone ne le sont pas (BIERRY); le suc de foie saponifie rapidement l'éther succinique, il attaque beaucoup plus lentement les éthers malique et tartrique (ARMSTRONG et ORMEROD, 10); au cours de la saponification du mandélate d'éthyle par le foie, l'acide mandélique droit est formé tout d'abord, l'acide mandélique gauche est beaucoup plus difficilement détaché (DAKIN, 73, 74). Poids moléculaire, pouvoir rotatoire, addition de fonctions supplémentaires, peuvent donc influer considérablement sur la facilité ou la difficulté avec laquelle le ferment peut exercer son action.

Nul doute que la lipase ne nous présente des phénomènes de même nature; les quelques faits déjà cités au cours de ce travail nous obligent à le penser.

Nous avons donc entrepris l'étude systématique des actions saponifiantes du suc pancréatique sur un très grand nombre d'éthers, en faisant varier par l'augmentation du poids moléculaire, par l'introduction de nouvelles fonctions, par des modifications de structure, etc., la constitution tantôt du radical alcool, tantôt du radical acide.

D'autre part, pour être à même de dégager les traits permettant de caractériser la lipase pancréatique parmi les divers ferments de la fonction éther, il était indispensable d'avoir comme élément de comparaison un ferment de même famille et possédant une activité assez étendue. Aussi avons-nous fait appel, dans ce but, à un extrait aqueux de tissu hépatique dont la propriété d'hydrolyser les éthers est depuis longtemps connue (1). Mais, sachant en outre que les différences de constitution interviennent certainement aussi dans

(1) Nous n'entendons nullement tirer aucune conclusion physiologique, quant à l'activité normale du foie, des propriétés saponifiantes de l'extrait aqueux de tissu hépatique. Cet extrait nous sert uniquement d'élément de comparaison.

les catalyses chimiques, ainsi que nous le savons par les exemples accumulés dans les travaux de BISCHOFF, MENSCHUTKIN, OSTWALD, RICHTER (1), nous avons jugé indispensable, pour chaque série de corps, de poursuivre une étude comparative de la catalyse provoquée par un agent chimique, en l'espèce l'acide chlorhydrique (2).

Technique.

Les saponifications par le suc pancréatique ainsi que par l'extrait hépatique ont été exactement conduites comme toutes celles précédemment rapportées. L'extrait aqueux de foie a été préparé comme il a été antérieurement indiqué.

Lors du dédoublement par HCl, chaque corps a été additionné de 10 centimètres cubes HCl N (exceptionnellement on a utilisé une solution décinormale) et le tout placé au thermostat à 40°. Pour mesurer la quantité saponifiée, le dosage de l'acidité formée est précédé d'une adjonction de 10 centimètres cubes de NaOH N.

Dans tous les cas, — sauf indications contraires dans les comptes rendus expérimentaux, — les quantités de substance employées sont équimoléculaires.

1° **Le radical acide.** — Notre étude a porté sur les éthers (éthers éthyliques ou glycérides) contenant des acides appartenant aux groupes suivants : acides gras saturés monovalents, acides gras saturés divalents, acides gras à liaison éthylénique, acides gras contenant un ou plusieurs groupements alcools, acides gras contenant un groupement cétone, acides gras contenant un élément minéral, acides aromatiques.

a. DÉDOUBLEMENT DES ÉTHERS D'ACIDES GRAS SATURÉS MONOBASIQUES. — Ces acides correspondent à la formule générale $C^nH^{2n}O^2$. Ils diffèrent entre eux uniquement par la longueur de leur chaîne, par l'accumulation des CH^2. L'étude de l'action du suc sur les éthers de cette série est doublement intéressante : au point de vue physico-chimique, car la série

(1) On trouvera un excellent exposé de cette question dans le chapitre *The phenomena of steric hindrance* de STEWART, *Stereochemistry*, Longmans, Green and Co, Londres, 1907.

(2) MM. A. TOURNAY et L. MOREL ont bien voulu collaborer à toute cette partie de notre travail ; je leur suis très reconnaissant de l'aide qu'ils m'ont ainsi apportée.

très longue permet d'intéressantes comparaisons ; au point de vue physiologique, car il n'est pas de graisses alimentaires qui ne contiennent une proportion considérable des glycérides de ces acides.

On sait depuis longtemps que, dans la série des éthers éthyliques d'acides gras saturés, la catalyse par les agents chimiques est d'autant moins rapide que le poids moléculaire est plus élevé. Ce fait, avancé d'abord par Reicher (266), a été fréquemment confirmé. Les chiffres des trois expériences du tableau CXI constituent une nouvelle confirmation.

D'autre part, Lœvenhart observe que l'extrait aqueux de foie dédouble sensiblement avec la même activité, quoique il y ait une légère décroissance avec l'élévation du poids moléculaire, les éthers acétique, propionique et butyrique. Lœvenhart et Souder montrent que, dans le cas du suc pancréatique au contraire, la saponification du butyrate d'éthyle est beaucoup plus intense que celle du propionate, et cette dernière plus intense que celle de l'acétate. De telles expériences n'ayant pas porté sur des séries complètes étaient à reprendre. C'est ce que nous avons fait, et les résultats consignés dans le tableau CXI sont extrêmement nets.

Ainsi que l'ont vu Lœvenhart et Souder sur les termes qu'ils ont étudiés, l'hydrolyse par le suc pancréatique est d'autant plus facile que le poids moléculaire est plus élevé, et cela jusqu'au butyrate d'éthyle ou tout au plus au valérianate d'éthyle. Mais, à partir du terme suivant, l'attaque est de plus en plus difficile, pour devenir à peu près nulle lorsqu'on atteint les éthers palmitique et stéarique.

Il y a donc une différence très nette entre la saponification par l'acide chlorhydrique et celle qu'effectue le suc pancréatique ; dans le premier cas, décroissance régulière de la facilité d'attaque avec le poids moléculaire ; dans le second, accroissement considérable jusqu'au terme en C^4 ou C^5, puis décroissance. Au cours de ce travail, on retrouvera toujours un fait analogue lorsqu'il s'agira d'une série de corps de constitution identique, mais de poids moléculaire croissant.

L'extrait hépatique se comporte en quelque manière comme un intermédiaire entre le suc pancréatique et l'acide.

TABLEAU CXI

Dédoublement des éthers d'acides gras saturés monovalents.

(Les chiffres représentent des centimètres cubes NaOH N/20. Le pourcentage de substance dédoublée est obtenu en multipliant ces chiffres par 2, sauf dans le cas de HCl, où le pourcentage est directement donné par les chiffres.)

NATURE du catalyseur.	ACIDE chlorhydrique.			SUC PANCRÉATIQUE seul.				SUC PANCRÉATIQUE + SELS BILIAIRES.							EXTRAIT hépatique.	
N° des expériences	I.	II.	III.	I.	II.	III.	IV.	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	I.	II.
Durées d'action en heures	6 h.	5 h.30.	20 h.	19 h.	8 h.	8 h.	24 h.	8 h.	6 h.	5 h.	5 h. 35.	6 h.	5 h.	24 h.	24 h.	24 h.
Éther acétique.....	»	50,0	50,0	0,4	0,3	0,5	0,4	5,3	4,3	2,7	5,1	6,2	9,6	2,7	5,0	21,0
Éther propionique.....	30,6	27,0	43,7	1,4	0,9	1,9	4,2	14,9	9,3	5,0	10,7	15,2	12,7	8,8	9,5	24,4
Éther butyrique.....	11,0	4,9	20,1	1,7	1,5	3,8	5,3	19,4	12,9	7,3	20,0	15,7	13,1	11,8	7,9	24,7
Éther valérianique	»	»	12,1	»	»	»	»	»	»	»	»	»	12,3	11,9	»	19,3
Éther caproïque.....	»	»	2,9	»	»	1,9	0,4	»	3,5	3,4	»	6,6	11,5	9,1	»	19,5
Éther caprylique.....	»	»	»	»	»	0,8	»	»	0,1	1,4	»	4,2	9,9	5,7	2,3	6,3
Éther caprinique.....	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	4,7	5,4	»	»
Éther laurique.....	»	»	»	»	»	»	»	»	»	2,2	»	2,1	2,2	2,5	0,0	»
Éther myristique.....	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	0,4	2,9	»	»
Éther palmitique.....	»	»	»	»	»	»	»	»	»	0,5	»	1,5	0,3	»	»	0,0
Éther stéarique.....		»	»	»	»	»	»	»	»	0,6	»	0,7	»	»	»	0,0

Nous ne retrouvons plus ici cette augmentation considérable de la saponification lorsqu'on passe de l'acide en C^2 à l'acide en C^4 ou C^5; mais nous ne trouvons pas non plus cette très rapide diminution qui s'observe dans le cas de l'acide. Entre le terme en C^2 et le terme en C^5 ou même C^6, la valeur de la saponification tend à rester constante. D'autre part, l'action s'éteint plus tôt que dans le cas du suc pancréatique ; alors que nous n'avons jamais pu trouver un extrait aqueux de foie saponifiant, sans conteste, l'éther laurique, ce corps, bien que faiblement, est encore nettement attaqué par le suc pancréatique.

Il convient maintenant, en restant dans cette série d'acides, d'examiner ce qui se passe lorsque ces acides, au lieu d'être fixés sur l'alcool éthylique, le sont sur la glycérine, constituant ainsi les composants des graisses naturelles...

Nous n'avons pas ici poursuivi la saponification par l'acide ; les résultats n'auraient été qu'une répétition de ceux notés dans le cas des éthers.

TABLEAU CXII

Dédoublement des glycérides d'acides gras saturés.

(Les chiffres représentent des centimètres cubes NaOH N/20. Le pourcentage de substance dédoublée est obtenu en multipliant ces chiffres par 1,6.)

NATURE DU CATALYSEUR.	SUC PANCRÉATIQUE.					EXTRAIT hépatique.	
N° des expériences	I.	II.	III.	IV.	V.	I.	II.
Durées d'action	24 h.	24 h.	24 h	24 h.	24 h.	49 h.	72 h.
Triacétine	11,8	5,2	13,6	12,1	7,1	13,0	13,3
Tributyrine	11,5	7,5	14,2	12,9	10,4	6,4	3,6
Tricaproïne	»	»	13,7	13,4	9,5	4,5	1,0
Tricapryline	18,6	10,6	15,6	»	9,8	6,0	0,3
Tricaprinine	»	13,8	17,7	»	14,0	3,0	0,0
Trilaurine	26,3	16,5	23,0	28,7	19,2	0,3	0,0
Trimyristine	7,5	10,2	5,6	13,4	15,0	»	»
Tripalmitine	2,9	1,5	3,9	2,3	6,3	»	»
Tristéarine	1,4	0,9	2,1	1,2	2,7	»	0,0

Le dédoublement par le suc pancréatique nous montre

qu'ici encore la facilité de libération des acides ne varie pas régulièrement avec le poids moléculaire.

L'attaque augmente notablement jusqu'à la trilaurine pour diminuer ensuite.

Il est facile de voir, des chiffres du tableau CXII, que l'extrait hépatique se comporte tout autrement. Deux différences essentielles sont à relever : tout d'abord, l'extrait de foie n'attaque pas du tout les glycérides supérieurs ; d'autre part, à partir de la triacétine, la saponification décroît régulièrement et très rapidement avec l'élévation du poids moléculaire.

Nous saisissons donc là une caractéristique de la lipase pancréatique : action très nette sur tous les glycérides avec maximum pour la trilaurine.

b. Dédoublement des éthers éthyliques d'acides gras saturés dibasiques. — Ces acides correspondent à la formule générale $CO^2H—R—CO^2H$; ils diffèrent entre eux par le nombre des CH^2.

TABLEAU CXIII

Dédoublement des éthers éthyliques d'acides gras saturés divalents.

(Les chiffres représentent des centimètres cubes NaOH N/10 dans le cas de l'acide, NaOH N/20 dans le cas du suc pancréatique. Ils expriment directement le pourcentage de substance dédoublée dans le cas de l'acide, la moitié de ce pourcentage dans le cas du suc.)

NATURE du catalyseur.	ACIDE chlorhydrique.		SUC pancréatique seul.		SUC PANCRÉATIQUE + sels biliaires.				
N° des expériences	I.	II.	I.	II.	I.	II.	III.	IV.	V.
Durée d'action	6 h.	5 h.30.	6 h.	23 h.	6 h.	23 h.	7 h.	6 h.	6 h.40.
Éther malonique	68,5	51,1	0,9	0,5	1,7	1,7	2,6	1,5	1,5
Éther succinique	69,4	56,4	4,6	1,5	10,9	11,5	12,9	9,1	6,6
Éther glutarique	51,0	45,9	4,9	6,2	17,3	21,8	21,9	13,7	10,8
Éther subérique	12,1	7,0	2,5	3,0	9,3	13,0	15,4	2,3	9,3
Éther sébacique	0,0	0,0	»	»	»	»	»	0,8	0,9

La catalyse par HCl des corps appartenant à cette série se fait, comme pour la précédente, d'autant moins facilement

que le poids moléculaire est plus élevé; toutefois, il faut faire une réserve pour l'acide succinique, dont l'éther est attaqué aussi fortement, sinon un peu plus que le terme directement inférieur, l'éther malonique.

Au contraire, lors de la saponification par le suc pancréatique, l'attaque se fait d'autant mieux qu'on s'élève dans la série, et cela jusqu'à l'éther glutarique; puis ensuite les termes plus élevés sont de moins en moins attaqués (Tableau CXIII).

Donc là encore, et comme dans la série précédente, même antagonisme entre la manière de se comporter de ces corps vis-à-vis des agents chimiques et du suc pancréatique.

c. Dédoublement des éthers d'acides normaux et d'isoacides correspondants. — Les acides normaux et les isoacides ont même composition centésimale; ils diffèrent entre eux par la constitution de la chaîne, ainsi qu'on peut le voir par les exemples ci-dessous :

$CH_3 — CH_2 — CH_2 — COOH$
Acide butyrique normal.

$(CH^3)_2CH — COOH$
Acide isobutyrique.

$COOH — CH_2 — CH_2 — COOH$
Acide succinique.

$(COOH)_2CH — CH$
Acide isosuccinique.

La saponification des éthers des acides butyrique et isobutyrique a montré à Reicher que l'éther isobutyrique était plus rapidement attaqué que l'éther d'acide normal. C'est là un fait que nous pouvons confirmer, ainsi qu'il ressort des chiffres du tableau CXIV; au contraire, dans le cas des acides succiniques, l'avantage est à l'éther d'acide normal.

La lipase hépatique ne manifeste pas une bien grande sensibilité vis-à-vis de cette différence de structure, et, sauf le cas de l'expérience III (tableau CXIV), dans lequel nous voyons l'éther isosuccinique moins attaqué que l'éther d'acide normal, dans tous les autres cas la saponification atteint sensiblement la même valeur.

TABLEAU CXIV

Comparaison du dédoublement des éthers éthyliques d'acides normaux et d'isoacides correspondants.

(Les chiffres représentent des centimètres cubes NaOH N/20. Le pourcentage de substance dédoublée est donné directement par les chiffres du tableau dans le cas des éthers succiniques ; ils s'obtient en multipliant les chiffres par 2 pour les autres corps.)

NATURE du catalyseur.	ACIDE chlorhydrique.		SUC PANCRÉATIQUE.				EXTRAIT HÉPATIQUE.			
N° des expériences.....	I.	II.	I.	II.	III.	IV.	I.	II.	III.	IV.
Durées d'action.....	6 h. 50.	8 h. 10.	6 h.	10 h.	4 h.	8 h.	24 h.	8 h.	27 h.	20 h.
Éth. butyrique...	14,3	»	10,5	»	12,3	»	23,4	6,8	21,3	10,6
Éth. isobutyrique	23,1	»	0,1	»	0,1	»	15,7	6,7	19,3	11,2
Éth. valérianique.	»	4,5	3,4	10,7	»	14,4	»	»	»	8,1
Éth. isovalérian..	»	2,1	0,2	0,7	»	2,2	»	»	»	5,1
Éth. succinique...	64,2	79,8	11,6	»	9,0	»	18,5	»	22,3	»
Éth. isosuccinique	18,2	17,1	1,9	»	2,3	»	15,9	»	14,2	»

Il en va tout autrement dans le cas du suc pancréatique. Tandis que les composés d'acides normaux sont fort bien attaqués, l'attaque est extrêmement faible, preque nulle dans certains cas, pour les composés correspondants d'isoacides, que le suc soit employé seul ou activé par l'addition de sels biliaires.

Devant la manifestation d'une telle différence, nous avons estimé intéressant, au lieu de faire une seule mesure, de suivre la marche de la saponification et de voir si l'écart continuait à se maintenir pour des durées d'action prolongées. Les essais rapportés dans le tableau CXV établissent qu'il en est bien ainsi.

En particulier, l'expérience III de la deuxième série (tableau CXV) nous montre après cent quatre-vingt-huit heures alors que la saponification ne progresse plus ou à peine, une décomposition de 39,2 p. 100 du butyrate d'éthyle, tandis que l'isobutyrate est à peine touché. Il y a là presque une

différence de tout ou rien. Et ce phénomène que nous ne retrouvons ni avec HCl, ni avec l'extrait de foie, constitue une nouvelle caractéristique de la lipase pancréatique qu'il convient de retenir.

TABLEAU CXV

Vitesse comparée de la saponification par le suc pancréatique des éthers éthyliques des acides gras normaux et des isoacides correspondants.

(Les chiffres représentent des centimètres cubes de NaOH N/20. Le pourcentage de substance dédoublée s'obtient en multipliant ces chiffres par 2.)

Série I : suc seul.	Expérience I.				Expérience II.			
Durée d'action	1 h. 30.	4 h.	6 h.	22 h.	1 h. 30.	4 h.	9 h.	22 h.
Butyrate d'éthyle	0,3	0,4	»	0,5	0,5	»	»	4,8
Isobutyrate d'éthyle	0,0	0,1	0,1	0,2	0,0	»	»	0,6
Butyrate de méthyle	0,3	»	1,3	2,5	0,6	1,7	2,5	3,9
Isobutyrate de méthyle	0,1	0,3	0,3	0,3	0,05	»	»	0,4

Série II : suc+sels biliaires, 0,2 p. 100.	Expérience I.				Expérience II.			
Durées d'action	1 h. 30.	4 h.	9 h.	22 h.	1 h.	3 h.	7 h.	22 h.
Butyrate d'éthyle	4,7	5,7	7,6	7,8	1,8	4,2	6,9	7,3
Isobutyrate d'éthyle	0,3	0,4	»	0,4	0,05	0,2	0,3	0,5
Butyrate de méthyle	3,9	5,9	9,0	12,0	2,1	4,4	5,2	7,0
Isobutyrate de méthyle	0,4	1,4	1,9	2,7	0,1	0,5	1,2	1,6

	Expérience III.					
Durées d'action	1 h. 45.	4 h. 25.	20 h.	44 h.	92 h.	188 h.
Butyrate d'éthyle	2,5	6,5	15,9	18,0	18,6	19,6
Isobutyrate d'éthyle	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2

d. Dédoublement des éthers d'acides gras non saturés. — Alors que la série des acides gras saturés comporte actuel-

lement un grand nombre de représentants, on connaît, par contre, peu d'acides bien définis possédant une ou plusieurs liaisons doubles. Notre étude n'a pu porter que sur deux corps : l'acide crotonique correspondant à l'acide butyrique et l'acide oléique correspondant à l'acide stéarique. De plus, dans ce dernier cas, le dédoublement est tellement faible pour les deux composés que nous nous sommes adressés non pas aux éthers éthyliques, mais aux glycérides.

En ce qui concerne l'éther crotonique, il est beaucoup moins attaqué par le suc que le composé d'acide saturé correspondant : c'est là un fait identique à ce qu'on observe lors de l'hydrolyse par acide (tableau CXVI).

TABLEAU CXVI

(Les chiffres représentent des centimètres cubes NaOH N/20. Le pourcentage de substance dédoublée est obtenu en multipliant ces chiffres par 2.)

N° DES EXPÉRIENCES et nature du catalyseur.	I. HCL N/10	II. Suc pancréatique + sels biliaires 0,2 p. 100.		
Durées	7 heures.	3 heures.	7 heures.	24 heures.
Éther butyrique	10,5	1,0	5,0	10,3
Éther crotonique	3,0	0,3	0,5	1,9

Au contraire, la comparaison des glycérides de l'acide stéarique et de l'acide oléique montre que l'avantage appartient dans ce cas au composé non saturé (tableau CXVII).

TABLEAU CXVII

(Les chiffres représentent des centimètres cubes NaOH N/20. Le pourcentage de substance dédoublée est obtenu en multipliant ces chiffres par 1,6.)

N° DES EXPÉRIENCES	I.	II.	III.	IV.
Durées	6 heures.	22 heures.	28 heures.	24 heures.
Tristéarine	0,6	1,4	1,2	2,7
Trioléine	7,6	9,1	9,9	13,0

e. DÉDOUBLEMENT DES ÉTHERS D'ACIDES HYDROXYLÉS. — Étudiant l'action saponifiante des extraits de foie, ARMSTRONG (9)

a montré que les éthers malique et tartrique étaient beaucoup moins dédoublés que l'éther succinique. D'autre part, dans ses intéressantes recherches sur la synthèse des corps gras par le tissu pancréatique, POTTEVIN (**261**) a observé qu'on ne peut réaliser la synthèse du lactate d'éthyle qu'en proportion très faible. Ces faits nous ont incité à rechercher systématiquement l'influence que pouvait avoir la présence dans le radical acide d'un ou de plusieurs groupements alcools sur la saponification des éthers.

Les acides hydroxylés étudiés diffèrent des acides gras saturés correspondant en ce qu'ils possèdent un groupement alcool (acides glycolique, lactique, oxybutyrique, oxyglutarique, malique) ou deux groupements alcools (acides glycérique, tartrique).

Lors de la catalyse par les acides, le dédoublement est plus rapide dans le cas des éthers d'acides hydroxylés que des éthers d'acides normaux correspondants, ainsi qu'il ressort du tableau CXVIII.

Le suc pancréatique, comme d'ailleurs les extraits hépatiques, montre une très grande sensibilité à la présence des fonctions alcool dans le radical acide, sensibilité qui se traduit par des résultats de sens inverse de ceux observés lors de la catalyse par l'acide. L'introduction d'un oxhydryle diminue la saponification dans des proportions considérables ; l'introduction de deux oxhydryles l'annihile presque complètement.

Ces résultats confirment donc, en les généralisant, ceux de ARMSTRONG et de POTTEVIN, sur l'action empêchante des groupements hydroxylés ; ils montrent, en outre, que cette action s'exerce même lorsque le groupement OH est éloigné du groupement carboxyle, comme c'est le cas pour l'éther oxybutyrique ; l'empêchement n'est donc pas sous la dépendance d'une proximité immédiate de ces deux groupements, comme l'avait suggéré ARMSTRONG (**9**).

D'autre part, il n'y a ici aucun trait différentiel à retenir pour le suc pancréatique, l'extrait hépatique ayant une manière de se comporter identique.

TABLEAU CXVIII

Dédoublement des éthers éthyliques d'acides hydroxylés.

(Les chiffres représentent des centimètres cubes NaOH N/10 dans l'expérience I, N/40 dans l'expérience II, N/20 dans les autres. Le pourcentage de substance dédoublée est donné directement par les chiffres dans l'expérience I (HCl) ; il est obtenu en multipliant ces chiffres par 4 dans l'expérience II (HCl), par 2 dans toutes les suivantes.)

NATURE DU CATALYSEUR.	ACIDE chlorhydrique.		SUC SEUL.		SUC + SELS BILIAIRES 0,2 P. 100.				EXTRAIT HÉPATHIQUE.			
N° des expériences	I.	II.	I.	II.	I.	II.	III.	IV.	I.	II.	III.	IV.
Durées d'action	6 h. (40°).	7 h. (18°).	24 h.	6 h. 40.	7 h.	7 h.	8 h. 20.	24 h.	27 h.	26 h.	8 h.	29 h.
Éther acétique	55,4	12,1	1,3	2,8	»	5,3	»	3,8	»	12,0	5,9	15,7
Éther glycolique	91,1	11,0	0,9	0,0	»	2,5	»	2,9	»	3,2	0,1	6,0
Éther propionique	27,0	10,4	3,8	10,3	10,0	15,7	9,3	8,8	24,3	17,1	11,2	16,2
Éther lactique	46,8	11,7	1,3	2,7	2,0	3,3	2,8	2,2	11,5	4,6	0,7	1,9
Éther glycérique	2,7	11,0	0,7	0,6	»	»	»	0,3	»	0,7	0,6	0,7
Éther butyrique	4,9	5,4	4,3	6,1	11,2	»	14,0	11,4	27,8	15,2	8,8	13,2
Éther β-oxybutyrique	34,0	7,8	0,5	3,4	0,8	»	1,0	2,5	9,8	8,0	1,4	3,3
Éther glutarique	37,0	9,4	»	6,6	»	»	»	16,3	»	16,7	9,0	11,6
Éther oxyglutarique	41,0	14,0	»	4,6	»	»	»	3,4	»	4,7	2,5	3,9
Éther succinique	28,0	14,2	3,6	9,8	»	»	»	12,2	»	24,1	11,2	11,0
Éther malique	80,3	17,1	2,8	1,2	»	»	»	1,0	»	10,1	7,2	2,9
Éther tartrique	44,5	11,1	1,4	0,4	»	»	»	0,8	»	7,6	1,2	1,3

f. Dédoublement des éthers d'acides-cétones. — Soumis soit à l'action de l'acide chlorhydrique, soit à l'action du suc pancréatique, l'éther diacétique dont l'acide contient un groupement cétonique est beaucoup moins dédoublé que son correspondant l'éther butyrique ; il n'y a donc ici aucune distinction entre les deux catalyseurs.

TABLEAU CXIX

(Les chiffres représentent des centimètres cubes NaOH N/20. Le pourcentage de substance dédoublée s'obtient en multipliant ces chiffres par 2.)

N° des expériences et nature du catalyseur.	I. HCl N/10.	II. Suc+S. B.	III. Suc+S. B.	IV. Suc+S. B.	V. Suc+S. B.
Durées.....	6 h.	24 h.	6 h.	24 h.	24 h.
Éther butyrique.....	10,5	8,6	16,6	11,7	4,3
Éther diacétique.....	4,0	3,5	2,5	0,4	0,8

g. Dédoublement des éthers d'acides contenant un élément minéral. — Les recherches de Sudborough et Lloyd (301) ont établi que la vitesse d'éthérification par l'acide chlorhydrique diminue lorsqu'on passe de l'acide monochloracétique aux acides di et trichloracétiques. Nos expériences montrent qu'il en est de même pour la réaction inverse, pour la saponification. D'une manière plus générale, ainsi qu'il ressort du tableau CXX, on peut dire que la présence d'un élément minéral dans le radical acide diminue considérablement la vitesse de l'hydrolyse.

Lors de la saponification par le suc, il n'est pas douteux que les éthers contenant dans leur radical acide des éléments halogénés sont attaqués. Ils le sont moins (sauf le cas de l'acétate d'éthyle toujours très peu attaqué par le suc pancréatique) que les éthers d'acides correspondants sans élément minéral. Ils le sont d'autant moins que le nombre des substitutions est plus grand, qu'il y a plus d'atomes d'halogène.

TABLEAU CXX

(Les chiffres représentent des centimètres cubes NaOH N/20. Ils donnent directement le pourcentage de substance dédoublée.)

N° DES EXPÉRIENCES.	I. HCl.	II. Suc seul.	III. Suc seul.	IV. Suc+sels biliaires 0,2 p. 100.	V. Suc+sels biliaires 0,2 p. 100.
Durées	6 h.	24 h.	22 h.	24 h.	24 h.
Éther acétique	98,6	»	0,3	»	7,9
Éther monochloracétique	86,3	»	1,6	»	3,4
Éth. dichloracétique	56,1	»	1,2	»	»
Éth. trichloracétique	18,2	»	0,6	»	»
Éth. propionique	»	2,1	5,1	19,7	10,1
Éth. β.-iodopropionique	»	1,5	1,5	7,8	5,0
Éth. butyrique	»	7,1	7,9	21,0	15,2
Éth. bromobutyrique	»	0,6	2,1	5,7	2,0

A côté de corps contenant un élément halogène, nous en avons étudié d'autres contenant soit un groupement métalloïdique (cyanogène), soit du soufre ; nous avons pu constater ainsi que l'éther cyanacétique est très faiblement attaqué, que les éthers rhodaniques et cyanurique ne le sont pas du tout.

h. Dédoublement des éthers d'acides aromatiques. — De nombreuses recherches ont montré l'action saponifiante des extraits hépatiques sur les éthers d'acides aromatiques. Ces extraits ne nous intéressant qu'à titre de comparaison, nous ne croyons pas utile de rappeler tous les travaux parus sur ce sujet. Signalons cependant que certains auteurs (Oppenheimer) n'ont pas hésité à créer une nouvelle diastase, l'amylsalicylase, pour caractériser l'action du foie sur le salicylate d'amyle, mise en évidence par Chanoz et Doyon.

Les résultats expérimentaux consignés dans le tableau CXXI montrent que si, à n'en pas douter, le foie dédouble assez énergiquement les éthers d'acides aromatiques, par contre,

le suc pancréatique ne possède cette propriété qu'à un degré des plus médiocres.

TABLEAU CXXI

Dédoublement des éthers d'acides aromatiques.

(Les chiffres représentent des centimètres cubes NaOH N/20.)

NATURE DU CATALYSEUR.	SUC SEUL.		SUC + SELS BILIAIRES 0,2 P. 100.	EXTRAIT HÉPATIQUE.			
N° des expériences	I.	II.	I.	I.	II.	III.	IV
Durées d'action.....	7 h.	24 h.	13 h.	6 h.	28 h.	24 h.	24 h.
Benzoate de méthyle...	1,6	2,7	»	3,0	10,1	4,0	6,5
Salicylate de méthyle..	0,9	1,1	1,0	3,1	»	0,5	1,8
Mandélate d'éthyle....	0,5	0,7	0,6	1,0	7,3	0,9	»

2° **Le radical alcool.** — Notre étude a porté sur les éthers acétiques d'alcools gras saturés de poids moléculaires croissants, sur les éthers d'alcools normaux et iso, sur les éthers de corps ayant plusieurs fonctions alcooliques, sur les éthers d'alcool aromatiques, sur les éthers de cholestérine et sur les cires.

a. Dédoublement des éthers d'alcools gras saturés monobasiques. — Traités par l'acide chlorhydrique, ces corps sont attaqués d'autant plus facilement que leur poids moléculaire est moins élevé, ainsi que l'a vu Reicher pour les premiers termes, et comme le montrent les chiffres des deux premières colonnes du tableau CXXII.

Les résultats sont différents lorsque le catalyseur employé est le suc pancréatique ; dans ce cas, on retrouve le phénomène que nous avons eu à signaler précédemment chaque fois qu'il s'est agi d'une série de corps à poids moléculaires croissants : la saponification se fait de plus en plus facilement jusqu'à atteindre un maximum qui se trouve être dans le cas présent l'acétate de butyle; puis son intensité diminue ensuite (tableau CXXII).

TABLEAU CXXII

Dédoublement des éthers d'alcools gras saturés monobasiques.

(Les chiffres représentent des centimètres cubes NaOH N/20. Ils donnent directement le pourcentage de substance dédoublée.)

N° DES EXPÉRIENCES et nature du catalyseur.	I. HCl.	II. HCl.	I. Suc pancréatique.	II. Suc pancréatique.	III. Suc pancréatique.
Durées	6 heures.	6 h. 35.	3 heures.	5 h. 35.	7 heures.
Acétate de méthyle	85,1	89,9	2,7	5,0	8,7
Acétate d'éthyle	88,1	98,8	2,0	5,1	6,4
Acétate de propyle	41,3	58,7	3,8	6,7	10,5
Acétate de butyle	16,8	29,4	3,4	8,6	12,1
Acétate d'amyle	4,1	11,2	1,6	3,9	9,0
Acétate de capryle	0,8	2,4	0,3	0,8	»

b. DÉDOUBLEMENT DES ÉTHERS D'ALCOOLS NORMAUX ET ISO. — Ces éthers sont dédoublés d'une manière sensiblement analogue par l'acide chlorhydrique. L'attaque par le suc pancréatique est plus rapide lorsqu'il s'agit de composés d'alcools normaux que lorsqu'il s'agit des composés d'iso-alcools correspondants. Mais la différence est faible ; elle porte surtout sur la vitesse, ainsi qu'on pourra s'en rendre compte d'après les chiffres ci-après (tableau CXXIII) ; mais il n'y a pas ici cette diffé-

TABLEAU CXXIII

Action comparée du suc pancréatique sur les éthers d'alcools normaux et iso.

(Les chiffres représentent des centimètres cubes NaOH N/20. Le pourcentage de substance dédoublée est obtenu en multipliant ces chiffres par 2.)

N° DES EXPÉRIENCES	I.	II.	III.			
Durées	6 h.	4 h.	15 min.	45 min.	1 h. 40.	22 h.
Acétate de propyle	8,7	7,5	1,7	2,5	3,7	8,2
Acétate d'isopropyle	4,1	4,1	0,5	0,5	0,7	1,8

N° DES EXPÉRIENCES	I.			II.			III.		
Durées	2 h.	4 h. 30.	27 h.	2 h.	4 h. 30.	23 h. 35.	2 h.	4 h. 30.	27 h.
Acétate de butyle	0,2	0,8	1,5	1,5	2,5	3,8	1,6	2,7	3,0
Acétate d'isobutyle	0,1	0,3	0,9	0,8	1,2	2,6	0,7	2,5	2,7

rence si frappante observée précédemment dans le cas des éthers d'acides normaux et d'isoacides.

D'autre part, les extraits hépatiques ne différencient pas dans leur attaque les éthers d'isoalcools des éthers d'alcools normaux, comme le montrent les résultats d'une expérience rapportée ci-dessous :

	Quantité de NaOH N/20 en centimètres cubes nécessaire pour neutraliser l'acidité formée après 24 h. de digestion par l'extrait aqueux de foie.
Acétate de propyle	13,7
Acétate d'isopropyle	14,0

c. Dédoublement des éthers de polyalcools. — Notre recherche a porté sur la saponification de l'acétate de méthyle, du glycol diacétique et de la triacétine. Dans ce cas, bien entendu, il ne fallait plus employer des quantités équimoléculaires de ces corps, mais des quantités devant donner par saponification complète une même quantité d'acide, c'est-à-dire que, pour une molécule d'acétate de méthyle, on emploie une demi-molécule de glycol diacétique et un tiers de molécule de triacétine.

TABLEAU CXXIV

Dédoublement des éthers de polyalcools.

(Les chiffres représentent des centimètres cubes NaOH N/20. Le pourcentage de substance dédoublée est obtenu en les multipliant par 2.)

NATURE DU CATALYSEUR.	HCl N/10.	SUC pancréatique seul.			SUC PANCRÉATIQUE + sels biliaires. 0,2 p. 100.			EXTRAIT hépatique.	
N° des expériences	I.	I.	II.	III.	I.	II.	III.	I.	II.
Durées d'action	7 h.	20 h.	26 h.	22 h.	20 h.	26 h.	22 h.	24 h.	26 h.
Acétate de méthyle	41,3	0,3	0,6	0,1	5,4	11,3	1,1	2,6	3,6
Glycol diacétique	32,0	4,8	15,2	1,5	9,8	17,3	3,5	6,1	10,0
Triacétine	22,2	5,6	17,6	6,0	10,9	19,4	8,2	10,6	11,2

La comparaison des résultats obtenus lorsqu'on utilise comme catalyseurs l'acide chlorhydrique, le suc pancréa-

tique ou l'extrait hépatique, est particulièrement intéressante; elle montre en effet, ainsi qu'on peut le voir d'après les données numériques du tableau CXXIV, que, tandis que l'acide hydrolyse beaucoup moins facilement le glycol diacétique que l'acétate de méthyle et beaucoup moins encore la triacétine que le glycol diacétique, on obtient des résultats absolument inverses avec les deux ferments ; c'est en effet le triglycéride que suc pancréatique et extrait hépatique attaquent le plus énergiquement.

Des résultats identiques sont obtenus pour le suc pancréatique lorsqu'on compare la saponification de l'oléate de méthyle à celle de la trioléine. Ces faits nous paraissent importants et constituent une caractéristique biologique intéressante du suc pancréatique, puisque, à l'inverse des agents chimiques, ce catalyseur diastasique attaque beaucoup plus facilement les glycérides (c'est-à-dire la série des corps qui renferment les graisses naturelles) que les éthers.

d. Dédoublement des éthers d'alcools aromatiques. — Notre étude sur ce point a été restreinte, portant uniquement sur deux corps, l'acétate de phényle et l'acétate de benzyle. Par opposition avec ce que l'on observe dans le cas des éthers d'acides aromatiques, il est facile de voir, des données rapportées dans le tableau CXXV que, ici, sans avoir la même activité que les extraits de foie, le suc pancréatique est loin d'être inactif.

TABLEAU CXXV

Dédoublement des éthers d'alcools aromatiques.

(Les chiffres représentent des centimètres cubes NaOH N 20. Le pourcentage de substance dédoublée s'obtient en multipliant ces chiffres par 2.)

NATURE DU CATALYSEUR.	SUC PANCRÉATIQUE.		EXTRAIT HÉPATIQUE.		
N° des expériences....	I.	II.	I.	II.	III.
Durées d'action.....	6 h.	8 h.	6 h.	23 h.	24 h.
Acétate de phényle...	6,8	4,6	9,3	22,2	13,6
Acétate de benzyle...	»	5,4	3,1	12,9	4,8

Nous avons d'ailleurs insisté précédemment sur ce point pour montrer combien une distinction entre éthérase et phénolase serait artificielle.

e. Dédoublement des éthers de cholestérine et des cires. — Tous les résultats de nos expériences relatives à la saponification soit des éthers de cholestérine, soit de cires variées (palmitate de myricyle, palmitate de cétyle) nous ont montré l'inactivité du suc sur ces corps.

Au total, notre étude nous permet de dégager les modalités d'action du suc pancréatique constituant des caractéristiques de ce *ferment de fonction* qu'est la lipase. Les plus essentielles et les mieux marquées sont les suivantes :

1° Le suc pancréatique attaque beaucoup plus facilement les éthers d'acides normaux que les éthers d'isoacides correspondants ; dans le cas du butyrate d'éthyle et de l'isobutyrate, il y a presque une différence de tout ou rien ;

2° Le suc pancréatique attaque beaucoup plus facilement les glycérides que les éthers ;

3° En présence d'une série de corps à poids moléculaires croissants, l'activité du suc pancréatique, loin de diminuer régulièrement avec la grandeur du poids moléculaire, augmente jusqu'à un certain niveau pour diminuer ensuite. En ce qui concerne, par exemple, la série des triglycérides, la plus intéressante au point de vue biologique, la saponification par le suc se fait d'autant plus facilement qu'on s'élève dans la série jusqu'à la trilaurine. Nous avons montré précédemment le parti qu'on peut tirer de la connaissance de ce fait dans l'évaluation de la digestibilité des matières grasses naturelles.

D'autre part, la comparaison constamment poursuivie de l'action de l'acide chlorhydrique et de celle du suc pancréatique nous a montré que, dans les deux cas, la saponification est influencée par le poids moléculaire, la configuration des radicaux, l'addition de fonctions supplémentaires. Sans doute les influences conditionnées par une modification déterminée ne s'exercent-elles pas toujours dans le même sens lors de la catalyse par l'acide et lors de la catalyse par le suc ; mais c'est néanmoins et dans tous les cas un phénomène de même

nature qui rentre dans la catégorie des empêchements stériques depuis longtemps connus.

Au surplus, lorsque nous caractérisons la lipase pancréatique comme nous venons de le faire, en indiquant un certain nombre de traits qui la distinguent soit de l'acide chlorhydrique, soit d'un ferment voisin, nous n'entendons nullement affirmer par là que de telles distinctions sont irréductibles, qu'elles correspondent à l'existence de ferments spécifiquement distincts et que, par une modification de réaction du milieu, par l'absence ou la présence d'électrolytes par exemple, ces distinctions ne pourront jamais être supprimées. Mais il nous a paru indispensable de préciser, pour toutes les études ultérieures dans lesquelles on envisagerait la transformation dans l'organisme d'éthers-sels de constitutions diverses, les modifications qu'on serait légitimement en droit de rapporter à la lipase pancréatique.

TROISIÈME PARTIE

LE MOUVEMENT DES SUBSTANCES GRASSES ET LIPOIDIQUES DANS L'ORGANISME; VARIATIONS QUANTITATIVES DES LIPOIDES DU SANG

Lorsqu'on veut étudier les phénomènes intimes du métabolisme pendant un temps prolongé et sans troubler profondément les fonctions de l'organisme, qu'il s'agisse de fixer le moment où les substances utilisées sont transportées de l'intestin vers les dépôts ou des dépôts vers les organes consommateurs ; de déterminer avec quelle intensité, sous quelles influences et dans quelles conditions s'effectuent ces transports ; de saisir les formes de passage de la néoformation ou de la dégradation des constituants de l'organisme ; de préciser l'intensité de cette néoformation ou de cette dégradation, c'est à l'analyse du sang qu'on s'adresse presque toujours.

Bien qu'il ne soit pas le véritable milieu intérieur, le sang est néanmoins le traducteur fidèle de toutes les modifications du métabolisme. C'est l'étude du sang qui a permis de dégager les faits les plus importants actuellement connus sur la consommation du sucre, de préciser les conditions de la sécrétion urinaire, de mettre en évidence les modifications chimiques des organismes provoquées par l'introduction de substances étrangères, etc.

Si l'on veut donc se renseigner sur le métabolisme des corps gras et lipoïdiques, la rapidité de leur mise en réserve au cours de l'absorption, les causes qui président à l'appel des

réserves et les conditions dans lesquelles se fait alors le transport, les mutations entre les organes, il convient de poursuivre tout d'abord une étude des corps gras et lipoïdiques du sang.

Et c'est ainsi que N. Schulz (289), Daddy (71), ont étudié les variations des corps gras dans l'inanition; Lattes (181) a recherché leurs modifications quantitatives dans l'absorption, l'inanition, les intoxications par le phosphore, la phlorizine et le chloroforme; Hermann et Neumann (138) dans la grossesse; Hoppe-Seyler (147), Bleibtreu (37) dans la suralimentation, etc.

Mais, chez la plupart de ces auteurs, on constate que la technique des expériences comporte comme postulatum une proposition qui n'est cependant nullement évidente. En effet, que fait-on? On compare le sang d'animaux normaux à jeun à celui d'animaux alimentés, suralimentés, intoxiqués. On suppose donc par là même qu'un animal peut servir de témoin à un autre et, d'une manière plus précise, que la teneur du sang en corps gras des différents individus d'une même espèce est toujours sensiblement la même.

Les quelques données numériques qu'on peut trouver sur ce sujet ne justifient cependant en rien cette manière de voir. Bonniger (49) déclare que la teneur en graisse du sang humain se tient assez constante, autour d'une moyenne de 0,75 à 0,85 p. 100; mais ses chiffres nous montrent que la valeur la plus basse est de 0,73 p. 100 et la valeur la plus élevée de 1,4 p. 100, soit une variation du simple au double. D'autre part, toujours sur l'Homme, Engelhart (91) trouve des variations beaucoup plus grandes : la teneur la plus faible est 0,101 p. 100, la plus élevée 0,273 p. 100. Chez le Lapin, N. Schulz trouve des oscillations de 0,16 à 0,27 p. 100; elle trouve chez le Pigeon des oscillations beaucoup plus faibles, — 0,58 à 0,63; — mais il convient de noter, dans ce dernier cas, que pour faire un dosage il faut du sang de plusieurs animaux; les valeurs obtenues représentent donc des moyennes.

Les valeurs déterminées chez le Chien par Lummert (203) présentent des oscillations moins étendues : 1,15, 1,14, 0,936, 0,90, p. 100.

A la vérité, les méthodes de dosage qui ont permis l'obtention de ces chiffres sont passibles de graves critiques. Toutes : extraction éthérée simple ou combinée à l'extraction alcoolique ou chloroformique, précédée ou non d'une digestion préalable, extraction alcoolique suivie d'une purification de l'extrait par reprise avec l'éther de pétrole, et n'enlèvent pas toute la graisse et apportent dans l'extrait autre chose que des corps gras. Nous n'avons pas à revenir sur le remarquable examen qu'en ont fait Kumagawa et Suto, mais nous pouvons affirmer, d'après eux, qu'on ne peut accorder qu'un bien mince crédit aux valeurs obtenues par des procédés qui ne comportent pas une saponification totale.

Voyons donc ce que donne la méthode élaborée par Shimidzu pour le sang : extraction alcoolique et saponification de l'extrait.

Sur le sang total, Berczeller (**25**) trouve dans l'extrait total (acides gras et insaponifiables) des oscillations allant de 0,51 p. 100 à 0,63 p. 100, soit une variation de 43 p. 100 et Lattes (*loc. cit.*) des oscillations de 0,3033 à 0,428. A. Mayer et G. Schæffer (**220**), qui travaillent sur le sérum, observent chez le Chien des valeurs allant de $2^{gr},915$ à $5^{gr},556$, c'est-à-dire des variations du simple au double. Par la même méthode, Laudat (**182**) trouve chez l'Homme des valeurs oscillant de 1,98 à 2,35 p. 100 d'acides gras.

Ainsi, lorsqu'un expérimentateur constate qu'un animal d'une espèce donnée présente, à la suite d'une intervention quelconque, une teneur du sang en acides gras double de celle d'un sujet normal de même espèce pris au hasard, il n'est nullement en droit de conclure que ce taux élevé est la conséquence de son intervention.

Les mêmes faits s'observent pour la cholestérine. Schultz (**287**) en trouve chez l'Homme 1,199 et 1,372 par litre et Kanders (**160**) 1,2278 et 2,616. Mayer et Schæffer en décèlent dans le sérum du Chien des quantités qui varient de 0,818 à 1,638. D'autre part, Grigaut (**122**), dans un tableau d'ensemble où il résume les valeurs obtenues à l'aide de son procédé colorimétrique, pour le sang des Mammifères, consigne des teneurs également très variables de 0,18 à

0,85 par litre chez le Lapin, de 1,30 à 2,30 chez le Chien.

Le simple énoncé de ces quelques faits indique donc que, pas plus pour la cholestérine que pour les acides gras, on ne peut tenir compte d'expériences dans lesquelles des animaux autres que les sujets expérimentés eux-mêmes ont été pris comme témoins, à moins toutefois que les modifications observées soient toujours de même sens et nettement plus importantes que les variations séparant entre eux les individus d'une même espèce.

Chaque fois que cela sera possible, il y aura donc intérêt à ce que observations et expériences sur le sang soient poursuivies sur un même individu. Mais alors devons-nous nous assurer au préalable, pour pouvoir nous permettre de conclure valablement dans la suite, que cet individu reste comparable à lui-même pendant un temps prolongé et que des variations spontanées, ou plus exactement indéterminées, ne viendront pas s'interférer avec celles que nous essayerons de provoquer.

Étudier les variations de la teneur en substances lipoïdiques chez l'animal normal, soit en comparant divers sujets d'une même espèce, soit en comparant un sujet à lui-même pendant un temps prolongé, était donc le point de départ obligatoire de nos recherches sur le mouvement des graisses. L'exposé de nos observations sur ce point fait l'objet du chapitre premier.

C'est seulement ensuite, et nous appuyant sur les résultats ainsi acquis, que nous pourrons essayer d'analyser ce qui se passe soit lorsqu'on déverse dans le torrent circulatoire des quantités supplémentaires de corps gras (ch. II), soit au contraire lorsqu'on lui en soustrait (ch. III).

CHAPITRE PREMIER

LES ACIDES GRAS ET LA CHOLESTÉRINE DU SANG NORMAL; DE L'EXISTENCE D'UNE CONSTANTE LIPÉMIQUE.

Pour pouvoir reprendre avec profit l'étude des variations lipémiques, pour rechercher ce que signifient ces variations au point de vue du métabolisme des corps gras, il faut :

1° Rechercher l'étendue des variations de l'extrait lipoïdique total chez un grand nombre d'individus de même espèce et déterminer les limites de ces variations ;

2° Rechercher l'étendue des variations dans le temps des lipoïdes totaux sur un même individu ; examiner si un animal, toutes conditions égales d'ailleurs, maintient constant le taux de son sang en substances lipoïdiques ;

3° Étant donnée l'importance physico-chimique que nous devons attribuer, d'après les recherches de A. Mayer et G. Schæffer, aux rapports quantitatifs des éléments lipoïdiques entre eux et particulièrement au rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$, il faut enfin rechercher l'étendue des variations de ce rapport, et chez différents sujets et chez un même animal.

Tel est le triple but du présent chapitre, qui constitue à nos yeux une préface indispensable aux recherches ultérieures sur le mouvement des corps gras.

Technique.

Les animaux étudiés (Chiens) sont tous soumis à une même alimentation : soupe au pain et à la viande maigre. Les prises de sang sont toujours faites trente-six heures après le dernier repas. Elles sont pratiquées dans le ventricule gauche, sans opération, sans contention, par le procédé déjà décrit (Voir p. 171).

Les dosages ont été faits à l'aide de la méthode de Shimidzu, combinée à la méthode de Windaus : nous n'avons rien à ajouter aux indications précédemment données (Voir p. 170 et suiv.).

Par suite de la fixité remarquable de la teneur en eau sur laquelle nous avons insisté par ailleurs (Terroine, 306), montrant qu'il existait chez l'animal normal une véritable *constante hydrémique*, nous avons indifféremment rapporté les valeurs trouvées tantôt au sang frais, tantôt à l'extrait sec.

§ A. — Les lipoïdes totaux.

1° **Chez différents individus de même espèce.** — Nous avons tout d'abord récolté pendant une certaine période, chez tous les animaux arrivant au laboratoire, la quantité de sang nécessaire pour la détermination de l'extrait lipoïdique

total; nous avons ainsi obtenu les seize valeurs qu'on trouvera groupées dans la deuxième colonne du tableau CXXVI.

TABLEAU CXXVI

Teneur en lipoïdes totaux (acides gras + cholestérine) du sang de Chien. Étendue des variations individuelles.

NUMÉROS des individus examinés.	TENEUR en extrait total dans l'éther de pétrole de 1 000 grammes de sang.	VARIATIONS en p. 100 de chaque prise par rapport à la valeur moyenne.
I	6,686	+ 47,4
II	4,590	— 1,2
III	4,130	— 8,0
IV	3,270	— 27,6
V	5,570	— 22,8
VI	3,755	— 17,1
VII	4,600	+ 1,4
VIII	4,520	— 0,3
IX	4,394	— 3,1
X	4,578	+ 0,9
XI	3,137	— 31,7
XII	5,643	+ 24,4
XIII	4,502	— 0,7
XIV	4,532	— 0,0
XV	3,772	— 16,8
XVI	4,886	+ 7,7
Moyenne	4,535	»
Écart moyen	0,535	»
Écart moyen p. 100	11,800	»

Afin de mettre en évidence les différences qui séparent ces valeurs, nous avons calculé, à côté de la valeur moyenne et de l'écart moyen (bas de la deuxième colonne), les variations de chaque prise en p. 100 par rapport à la valeur moyenne.

De l'examen du tableau CXXVI ressort nettement que de très importantes différences dans la teneur des lipoïdes du sang séparent les individus normaux d'une même espèce. Chez les seize sujets examinés, les valeurs varient plus que du simple au double : de 3,137 à 6,686 (1). Il nous fallait donc rechercher si un même animal n'allait pas présenter dans le temps des variations de même étendue.

2° **Chez un même sujet.**

(1) Dans un travail étendu sur le sang de Cheval paru récemment, Rudoff (278) relève pour l'extrait lipoïdique total des variations moins étendues entre divers sujets normaux, — 3,25, 3,58, 3,80, 3,95, 3,66, 4,10, — que celles trouvées par nous chez le Chien.

TABLEAU CXXVII

Teneur en lipoïdes totaux du sang de Chien.
Étendue des variations dans le temps sur un même individu.

	DATE DES PRISES.	EXTRAIT TOTAL dans l'éther de pétrole par 1 000 grammes de sang frais.	VARIATIONS en p. 100 de chaque valeur par rapport à la valeur moyenne.
Chien I	1er août 1912	4,59	8,0
	3 août 1912	4,21	0,9
	4 août 1912	4,19	1,4
	5 août 1912	4,09	3,7
	7 août 1912	4,19	1,4
	Moyenne	4,25	»
	Écart moyen	0,13	»
	Écart moyen p. 100	3,00	»
Chien II	23 novembre 1912	3,45	2,2
	25 novembre 1912	3,66	3,7
	27 novembre 1912	3,50	0,8
	Moyenne	3,53	»
	Écart moyen	0,08	»
	Écart moyen p. 100	2,20	»
Chien III	3 octobre 1913	4,532	8,1
	10 octobre 1913	4,288	13,2
	31 octobre 1913	5,675	14,7
	17 novembre 1913	4,643	6,0
	12 janvier 1914	5,388	8,8
	Moyenne	4,945	»
	Écart moyen	0,506	»
	Écart moyen p. 100	10,2	»
Chien IV	31 octobre 1913	4,528	0,0
	8 novembre 1913	4,805	6,1
	12 janvier 1914	4,247	6,1
	Moyenne	4,526	»
	Écart moyen	0,186	»
	Écart moyen p. 100	4,100	»
Chien V	28 octobre 1912	4,520	0,3
	31 octobre 1912	4,700	0,5
	2 novembre 1912	4,480	0,5
	7 novembre 1912	4,145	7,9
	13 novembre 1912	4,960	10,1
	19 novembre 1912	4,370	2,9
	29 novembre 1912	4,119	8,5
	2 décembre 1912	4,346	3,5
	24 décembre 1912	4,447	1,2
	26 décembre 1912	4,815	6,9

	DATES DES PRISES.	EXTRAIT TOTAL dans l'éther de pétrole par 1 000 grammes de sang frais.	VARIATIONS en p. 100 de chaque valeur par rapport à la valeur moyenne.
Chien V... (*Suite.*)	28 décembre 1912	4,447	1,2
	22 mai 1913	4,358	3,2
	3 juin 1913	4,371	2,9
	18 juin 1913	4,598	2,0
	4 juillet 1913	4,884	8,4
	Moyenne	4,504	»
	Écart moyen	0,193	»
	Écart moyen p. 100	4,200	»
Chien VI...	28 octobre 1913	3,772	4,8
	4 novembre 1913	3,662	7,6
	11 novembre 1913	4,287	8,1
	17 novembre 1913	4,031	1,6
	25 novembre 1913	3,403	14,1
	2 décembre 1913	3,296	16,9
	12 janvier 1914	4,204	8,5
	Moyenne	3,965	»
	Écart moyen	0,350	»
	Écart moyen p. 100	8,800	»

L'examen des chiffres du tableau CXXVII montre que chaque individu maintient remarquablement constant le taux de son sang en lipoïdes. Poursuivies pendant neuf mois, les recherches, sur le Chien V par exemple, donnent comme écarts maxima 8,5 p. 100 au-dessous de la moyenne et 10,1 au-dessus ; ce sont là, de plus, comme on peut s'en convaincre par l'examen du tableau, des écarts exceptionnels.

En fait, chaque animal présente dans le sang un taux de lipoïdes constant et caractéristique. En appliquant à ce fait la terminologie adoptée par A. Mayer et G. Schæffer, on est en droit de dire que chaque individu possède un *indice lipémique* caractéristique.

On peut d'ailleurs faire ressortir d'une manière plus frappante encore la constance obtenue sur un même sujet en opposition avec les différences que présentent entre eux les divers individus. Il suffit pour cela de réunir dans un seul tableau (tableau CXXVIII) les valeurs extrêmes observées et de calculer le pourcentage des variations. On constatera ainsi que les variations, qui atteignent 113 p. 100 chez les différents

individus, ne dépassent pas 30 p. 100 sur un même animal et restent le plus souvent bien au-dessous de ce chiffre. Il n'y a donc pas de doute, nous nous trouvons bien ici en présence d'une valeur constante.

TABLEAU CXXVIII

Teneur en lipoïdes totaux du sang de Chien.
Valeur de l'écart maximum observé entre deux prises.

	VALEUR minimum.	VALEUR maximum.	VARIATION en p. 100 de la valeur maximum par rapport à la valeur minimum.
Chez des sujets différents (16 sujets examinés)	3,137	6,686	113 p. 100.
Chez un même sujet (variation dans le temps)			
Chien I	4,090	4,590	12,0 %
Chien II	3,450	3,660	6,0 %
Chien III	4,288	5,675	32,2 %
Chien IV	4,247	4,805	13,1 %
Chien V	4,119	4,960	20,0 %
Chien VI	3,296	4,287	30,0 %

Mais il nous faut pousser plus loin notre analyse. On peut dire, comme première approximation, que l'extrait lipoïdique total dont nous venons d'établir l'étendue des variations chez différents sujets d'une même espèce, la constance dans le temps sur un même individu, est essentiellement constitué d'une part par des composés d'acides gras (graisses neutres, lipoïdes phosphorés, etc.), d'autre part par de la cholestérine (1). Il nous faut donc voir comment varient respectivement ces deux groupes de corps.

§ B. — Les acides gras et la cholestérine; variations comparées.

1° **Chez différents sujets.** — La recherche des teneurs en

(1) Il n'y a bien là, dans cette distinction, qu'une première approximation. En réalité, la distinction entre les composés d'acides gras et la cholestérine est beaucoup moins nette, une partie de la cholestérine étant combinée à l'état d'éther avec des acides gras.

acides gras et en cholestérine du sang d'un grand nombre de sujets (Voir tableau CXXIX) nous montre là encore des différences individuelles considérables. Ces différences sont, pour le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$, du même ordre que celles observées pour l'extrait total.

Ainsi donc, en passant d'un animal à un autre, on devra s'attendre à trouver non seulement une différence qui peut aller du simple au double dans le taux de ses lipoïdes sanguins totaux, mais aussi une différence de même grandeur dans le rapport qui relie la teneur en cholestérine à la teneur en acides gras.

TABLEAU CXXIX

Variations comparées de la teneur en extrait total du sang et du rapport $\frac{C}{AG}$ chez différents sujets normaux.

DÉSIGNATION des animaux.	EXTRAIT total p. 100 sec.	ACIDES gras p. 100 sec.	CHOLESTÉRINE totale p. 100 sec.	RAPPORT $\frac{C}{AG} \times 100$.	VARIATIONS en p. 100 par rapport à la valeur moyenne prise comme unité. De l'extrait total.	Du rapport.
A	3,100	2,510	0,590	23	40 %	36 %
B	2,802	2,252	0,550	24	24 %	33 %
X	1,706	1,283	0,423	32	24 %	11 %
Ph	1,700	1,239	0,461	37	24 %	13 %
S	2,263	1,695	0,568	33	0,8 %	8 %
P	1,683	1,261	0,422	33	25 %	8 %
Gi	2,115	1,539	0,576	37	5 %	2 %
Jea	2,193	1,513	0,674	44	2 %	22 %
Lu	1,675	1,177	0,498	42	25 %	16 %
Bo	3,251	2,364	0,887	37	35 %	2 %
Po	2,094	1,388	0,706	50	6 %	38 %
Et	2,290	1,589	0,701	44	2 %	22 %
Ea	1,670	1,171	0,499	42	25 %	16 %
Alp	2,877	2,166	0,711	33	28 %	8 %
Moyenne	2,244	»	»	36	»	»
Écart moyen	0,432	»	»	6,1	»	»
Écart moyen p. 100	19 %	»	»	16,9 %	»	»

2° **Chez un même sujet.** — Il en va tout autrement si l'on étudie ce qui se passe sur un même animal.

Des valeurs du tableau CXXX, il ressort en effet que, lors des variations de l'extrait total, les variations individuelles

TABLEAU CXXX

Comparaison des variations simultanées des teneurs en acides gras et en cholestérine du sang total d'un même animal (Chien).

DATE DES PRISES.	EXTRAIT total par 100 gr. de sang sec.	ACIDES gras.	CHOLESTÉRINE.	RAPPORT $\frac{C}{AG} \times 100$.	VARIATIONS en p. 100 de chaque valeur par rapport à la valeur moyenne prise comme unité. De l'extrait total.	Du rapport $\frac{C}{AG}$.
			Chien I.			
2 décembre 1912...	2,263	1,695	0,568	33	12,0	6,4
24 décembre 1912...	2,154	1,646	0,508	31	6,6	0,0
26 décembre 1912...	2,129	1,605	0,524	32	5,4	3,2
28 décembre 1912...	1,540	1,169	0,371	31	23,9	0,0
22 mai 1913.....	2,008	1,554	0,454	29	0,5	6,4
3 juin 1913.....	2,120	1,598	0,528	32	4,9	3,2
19 novembre 1913...	1,931	1,491	0,440	29	4,4	6,4
Moyenne	2,020	»	»	31	»	»
Écart moyen.....	0,166	»	»	1,1	»	»
Écart moyen p. 100..	8,200	»	»	3,5	»	»
			Chien II.			
25 novembre 1912...	1,683	1,261	0,422	33	6,1	4,4
27 novembre 1912...	1,619	1,231	0,388	31	10,5	1,8
29 novembre 1912...	2,126	1,619	0,507	31	17,5	1,8
Moyenne	1,809	»	»	31	»	»
Écart moyen.....	0,306	»	»	0,86	»	»
Écart moyen p. 100..	16,900	»	»	2,7	»	»
			Chien III.			
4 novembre 1913...	1,682	1,348	0,336	25	7,2	3,8
11 novembre 1913...	1,928	1,521	0,407	26	6,2	0,0
17 novembre 1913...	1,807	1,415	0,392	27	0,0	7,6
25 novembre 1913...	1,609	1,280	0,329	25	11,3	3,8
2 décemnbre 1913..	1,790	1,379	0,411	29	0,1	11,3
12 janvier 1914.....	2,072	1,646	0,426	25	14,2	3,8
Moyenne	1,814	»	»	26	»	»
Écart moyen.....	0,123	»	»	1,3	»	»
Écart moyen p. 100..	6,700	»	»	5	»	»
			Chien IV.			
31 octobre 1913.....	2,170	2,200	0,510	23	22,2	4
17 novembre 1913...	2,247	1,802	0,445	24	1,2	0
2 décembre 1913... (Animal malade à cette date, meurt sept jours plus tard).	1,705	1,352	0,353	26	23,1	8
Moyenne	2,220	»	»	24	»	»
Écart moyen.....	0,344	»	»	1	»	»
Écart moyen p. 100..	15,400	»	»	4	»	»

de la cholestérine et des acides gras sont plus que parallèles : elles sont exactement du même ordre ; le rapport de ces quantités reste remarquablement constant.

Si l'on relève les valeurs extrêmes des extraits totaux, et qu'on place en face les variations correspondantes du rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ (tableau CXXXI), la constance de ce rapport est remarquablement mise en évidence. Chez les trois premiers animaux, il a peu ou pas varié ; chez le quatrième, dont la valeur minimum de l'extrait total est anormale et correspondait à un état maladif (l'animal est mort quelques jours après), il n'a varié que de 13 p. 100, alors que l'extrait total variait de 58 p. 100.

TABLEAU CXXXI

Comparaison des variations maxima de l'extrait total et du rapport $\frac{C}{AG}$ sur un même animal.

NUMÉROS des animaux.	EXTRAIT TOTAL. VALEUR minimum.	VALEUR maximum.	VARIATION en p. 100 de la valeur maximum par rapport à la valeur minimum prise comme unité.	VARIATION correspondante du rapport $\frac{C}{AG}$.
I.....	1,540	2,263	46 %	6,4 %
II.....	1,619	2,126	31 %	0,0 %
III.....	1,609	2,072	14 %	0,0 %
IV.....	1,705	2,710	58 %	13,0 %

Ainsi donc, non seulement l'animal maintient constant son extrait lipoïdique total, mais il maintient beaucoup plus constant encore le rapport des éléments de cet extrait. A côté de son *indice lipémique*, il faudra donc donner pour caractériser un sujet son *coefficient lipémique*.

§ C. — Existence d'une constante lipémique.

De nos résultats expérimentaux se dégage nettement une justification de la critique faite au début de cette

partie de notre travail : dans l'étude des substances lipoïdiques du sang, un animal ne peut servir de témoin à un autre de même espèce, à moins, bien entendu, que les variations observées soient nettement plus importantes que les variations normales. Mais on devra alors se rappeler, tant en ce qui regarde la teneur en lipoïdes totaux que le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$, que d'un individu à l'autre il peut exister des différences du simple au double.

Par contre, un même animal présente une *constante lipémique*. Cette constante est définie par deux valeurs : 1° la teneur en lipoïdes totaux du sang est constante chez un même individu, c'est son *indice lipémique* ; 2° le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ est plus fixe encore; il constitue son *coefficient lipémique*. Les deux permettent de caractériser un individu.

Une fois ces valeurs déterminées, on comprend que l'animal puisse se servir à lui-même de témoin. On aura alors la possibilité d'étudier sur lui l'influence que peuvent exercer des modifications physiologiques (inanition, alimentation, travail, etc.) ou expérimentales (ablation de glandes, intoxications) de toutes natures. Ce résultat constitue donc, comme nous le disions au début, la préface indispensable à l'étude ultérieure du mouvement des corps gras.

Il est à remarquer que cette constance est établie sur le sang total du Chien, chez lequel les teneurs en acides gras et en cholestérine du sérum et du sang total sont presque identiques (A. Mayer et G. Schæffer). Il se peut que, chez la plupart des autres espèces animales, — les teneurs en lipoïdes du sang total et du sérum étant très différentes, — il n'y ait pas de constante pour le sang total, mais, dans ce cas, on devra fort probablement retrouver la constante sur le plasma. C'est là une question que nous nous proposons d'examiner ultérieurement.

En ce qui concerne la fixité de la constante lipémique, il est intéressant de la comparer à la constante glycémique. Bien que nous possédions peu de données numériques sur la teneur en sucre du sang obtenues d'une manière analogue à

celle que nous avons employée pour les corps gras, on peut voir, d'après les chiffres ci-dessous empruntés à OPPLER et RONA et à BIERRY et L. FANDARD, que les écarts observés sur le même animal (Chien) peuvent atteindre jusqu'à 29 p. 100 et qu'ils sont en moyenne de 12 p. 100.

Durée de l'observation.	Valeur minimum.	Valeur maximum.	Écart p. 100.
D'après OPPLER *et* RONA.			
33 jours	0,085 %	0,096 %	12,9
44 jours	0,074 %	0,096 %	29,7
39 jours	0,083 %	0,094 %	13,2
28 jours	0,073 %	0,080 %	9,5
D'après H. BIERRY *et* L. FANDARD.			
4 mois	1,34 ‰	1,34 ‰	0,0
12 jours	1,00 ‰	1,12 ‰	12,0
8 jours	1,08 ‰	1,15 ‰	6,0
9 jours	1,23 ‰	1,25 ‰	1,5

Si l'on veut bien se rapporter à notre tableau CXXVII, on verra que ce sont des variations du même ordre que nous observons pour l'extrait lipoïdique total. Ainsi donc, la constante lipémique présente une fixité du même ordre que la constante glycémique.

En outre des recherches que la mise en évidence de cette constante nous permet d'aborder, il convient d'insister sur celles qu'elle commande. Les corps gras ne sont pas dans l'organisme des substances inertes et fixes : ils entrent par l'intestin, ils se forment aux dépens d'autres corps, ils sont mis en réserve; à d'autres moments, ils sont comburés, tout comme le sucre et, par conséquent, comme il existe une constante lipémique, il existe une régulation. L'existence de la constante lipémique nous impose donc l'étude des éléments de cette régulation : où, comment, sous l'influence de quels organes, après quels remaniements se fait la mise en réserve; comment, dans quelles conditions se fait l'appel des réserves, la mobilisation? D'autre part, la constance remarquable du coefficient lipémique nous oblige à une étude simultanée des corps gras et de la cholestérine. Elle pose la question de savoir

si les régulations de ces deux corps ne sont pas liées (1). Bien que nous ayons entamé l'étude de ces diverses questions, on ne peut s'attendre à trouver dans le présent travail, non pas des réponses, mais même des éléments de réponse à toutes.

D'ailleurs, avant d'envisager le mécanisme intime de la régulation, il nous a paru indispensable de préciser certaines conditions de cette régulation, de rechercher dans quelle mesure et pendant combien de temps la constance sanguine pouvait être altérée, ou bien lorsque des quantités supplémentaires de graisses sont déversées dans le sang, soit qu'elles pénètrent du dehors au cours de l'absorption, soit qu'elles se dirigent des dépôts vers les organes sous l'influence de l'inanition ou d'un poison, ou bien au contraire lorsqu'on prive le sang d'une partie de ses lipoïdes par des saignées abondantes et répétées.

De cette étude qui fait l'objet des deux chapitres suivants, nous espérons l'apport d'éléments nouveaux précisant la conception qu'on peut avoir des mécanismes régulateurs, ainsi que l'efficacité et la rapidité des régulations.

(1) Les premiers résultats de ces recherches ont été publiés en mars 1914 (**308**). Nous avons eu la satisfaction de trouver dans un travail de Bloor (**40**) une confirmation complète de nos résultats sur tous les points dont il a repris l'étude, ainsi que l'expression d'un même point de vue. Bloor (**40**) insiste en effet sur l'existence d'une constante lipémique, laquelle « indique qu'il y a une régulation efficace ».

D'autre part, dans une série d'articles récemment parus, dans un périodique allemand, Bang (**15**, **16**), tout en ne citant aucun de nos travaux, n'en reproduit pas moins toutes nos conclusions essentielles : « L'étendue des variations (pour les acides gras) est étroite et, par suite, la teneur en graisse reste constante ; la teneur en cholestérine est de même constante et l'étendue des variations faible. » En ce qui regarde l'existence d'une régulation et ce le d un rapport entre les acides gras et la cholestérine, nous pouvons lire dans ces mémoires parus près de cinq ans après nos premières publications : « Il est intéressant de constater que la cholestérine est rapidement éloignée du sang. L'organisme recherche par conséquent à maintenir constante ou tout au moins à l'intérieur de très faibles variations la teneur de son sang en cholestérine. On peut présumer de ces recherches que l'hypercholestérinémie et l'hyperlipémie sont des phénomènes parallèles. »

CHAPITRE II

LES ACIDES GRAS ET LA CHOLESTÉRINE DU SANG LORS DE L'INTRODUCTION DE QUANTITÉS SUPPLÉMENTAIRES DE GRAISSES.

Pour étudier la réaction sanguine à l'introduction de quantités supplémentaires de corps gras, nous avons fait appel à deux procédés :

Le premier consiste à faire pénétrer dans le sang des quantités abondantes de graisses par l'ingestion d'un repas gras.

Le second, à provoquer la mobilisation de la graisse des dépôts. Deux tactiques nous ont paru intéressantes à mettre en œuvre dans ce but : d'une part, l'inanition dont nous avons par ailleurs étudié l'influence sur l'animal total et sur les tissus ; d'autre part, l'administration de phlorizine, dont on sait, par un grand nombre de recherches antérieures dont le rappel nous paraît inutile, qu'elle provoque un transport rapide des graisses de dépôt vers le foie.

C'est dire que nous allons examiner successivement les variations du taux des acides gras et de la cholestérine du sang au cours de l'absorption des graisses, de l'inanition, de l'intoxication phlorizinique.

§ A. — Absorption des graisses.

C'est un fait établi par de nombreuses recherches que la teneur en corps gras du sang augmente notablement au cours de l'absorption qui suit l'ingestion de repas riches en graisses. Nous avons montré précédemment que, chez le Chien, les variations sanguines suivent une marche à peu près analogue, quel que soit le corps gras ingéré.

L'augmentation, souvent très faible dans les trois premières heures, se poursuit rapidement ensuite, pour atteindre une valeur maximale autour de la sixième heure. Puis on observe une diminution avec tendance au retour vers le taux initial, lequel est atteint une vingtaine d'heures après l'ingestion.

Il nous paraît inutile d'insister à nouveau sur ces faits longuement exposés dans la seconde partie de notre travail (p. 172 et suiv.). Ils montrent que, même pour une introduction fort abondante de graisses, le sang, un moment surchargé, ne tarde pas à retourner à son taux normal. Ainsi la teneur en acides gras a pu passer, six heures dix après ingestion de graisses, de 3,941 à 5,113; quatre heures après, on retrouve un taux très voisin de la valeur initiale.

Il n'est donc pas douteux que l'organisme s'efforce, pendant et après l'absorption des graisses, de ramener son *indice lipémique* à sa valeur normale.

Mais il est un second point important à fixer. Nous avons constaté que la teneur en lipoïdes totaux du sang oscille relativement peu autour d'une moyenne caractéristique individuelle, mais en outre que le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ présente des oscillations moins étendues encore.

Que va-t-il alors se passer lorsque, par l'alimentation, nous allons jeter dans le sang une quantité supplémentaire de corps gras qui y restera pendant un certain temps? L'organisme va-t-il simplement essayer de soustraire au sang cette quantité surajoutée, ou bien, mettant en jeu un mécanisme plus complexe, va-t-il essayer d'opposer à l'augmentation des graisses une augmentation correspondante de la cholestérine, afin d'assurer à tout moment la constance de son coefficient lipémique?

Or, précisément, au cours de nos recherches, Widal, Weill et Laudat (345) signalaient l'existence d'une telle augmentation chez l'Homme après un repas de beurre. Nous avons donc repris toutes les valeurs trouvées dans nos expériences sur l'absorption précédemment rapportées, et nous avons recherché s'il existait, à côté des variations du taux des acides gras, des variations correspondantes de sens et de grandeur du taux de la cholestérine.

Dans ce but, nous avons poursuivi deux groupes d'études :

Dans le premier, nous avons suivi, au cours de la digestion de repas gras, les variations du sang en acides gras et en cho-

lestérine jusqu'au retour à un état voisin de l'état initial.

Dans le second, nous nous sommes contentés de déterminer la teneur en acides gras et en cholestérine chez l'animal à jeun et six heures après un repas gras, moment où la teneur en acides gras atteint son maximum.

1° Variations comparées de la cholestérine et des acides gras au cours d'une absorption de graisses. — Chez des animaux ayant fait un repas contenant une quantité modérée de graisse et dont l'absorption ne détermine qu'une hyperlipémie médiocre, nous avons recherché ce que devenait la teneur en cholestérine.

Les résultats de cet examen, consignés dans le tableau CXXXII, montrent qu'il y a une augmentation simultanée de la cholestérine et des acides gras, et cette augmentation est de valeur très voisine dans les deux cas ; malgré des variations assez importantes de l'extrait lipoïdique total, le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ est fort peu modifié.

TABLEAU CXXXII

Variations simultanées de la cholestérine et des acides gras du sang au cours de la digestion de repas riches en graisses.

MOMENT DES PRISES.	EXTRAIT TOTAL p. 1000.	CHOLESTÉRINE p. 1000.	ACIDES GRAS p. 1000.	RAPPORT $\frac{C}{AG}$.	VARIATIONS EN P. 100 par rapport à la prise initiale. Extrait total.	Acides gras.	Cholestérine.	Rapport.
Expérience I. (Ingestion d'un repas contenant 125 gr. de graisse de Porc.)								
A jeun.....	4,598	0,945	3,653	26	»	»	»	»
3 h. 15 après repas.....	4,666	0,976	3,690	26	+ 1,4	+ 1,0	+ 3,2	»
6 heures.....	5,170	1,134	4,036	28	+12,4	+10,4	+20,0	+ 7,6
10 h. 45.....	4,932	1,053	3,879	27	+ 7,2	+ 6,1	+11,4	+ 3,8
25 h. 45.....	4,267	0,888	3,379	26	— 7,1	— 7,5	— 6,0	0,0
Expérience II. (Ingestion d'un repas contenant 125 gr. de graisse de Mouton.)								
A jeun.....	4,884	0,943	3,941	24	»	»	»	»
3 h. 10 après repas.....	5,471	1,044	4,427	23	+12,0	+12,3	+10,7	— 4,1
6 h. 10.....	6,289	1,176	5,113	23	+28,7	+29,7	+24,7	— 4,1
10 h. 30.....	4,813	0,986	3,827	25	— 1,4	— 2,8	+ 4,4	+ 8,2
25 h. 30.....	5,122	1,044	4,078	25	+ 4,8	+ 3,4	+ 10,7	+ 8,2

2° Teneurs comparées du sang en cholestérine et en acides gras six heures après l'ingestion de graisses. — Un tableau d'ensemble (tableau CXXXIII) résume toutes les valeurs observées six heures après l'ingestion de quantités plus ou moins abondantes de graisses très diversement absorbées, moment pendant lequel l'hyperlipémie est le plus marquée.

Dans tous les cas et sans aucune exception, nous trouvons, à côté de l'élévation du taux des acides gras, une augmentation de la teneur en cholestérine. Toutefois le rapport ne se maintient constant que pour une hyperlipémie peu marquée ; dès que l'hyperlipémie devient importante, alors l'élévation du taux de la cholestérine ne suit plus celle des acides gras. Il y a dans ce cas une chute très nette du rapport.

Comment interpréter ces phénomènes? Il est assez difficile de le faire à l'heure actuelle.

Nous n'avons aucune raison de croire, avec Grigaut (*loc. cit.*) que « cette augmentation relativement considérable de la cholestérine dans l'organisme ne peut s'expliquer dans ces cas que par une formation d'une certaine quantité de cholestérine aux dépens des graisses ingérées ». Tout d'abord, le fait observé n'est pas une augmentation de la cholestérine dans l'organisme; on n'est donc nullement en droit de conclure à une néoformation. De plus, l'hypothèse hardie d'une telle néoformation aux dépens des graisses n'a jamais été l'objet d'aucune tentative de vérification expérimentale.

Y a-t-il des organes particuliers qui, à de certains moments, laisseraient passer dans le sang des quantités plus grandes de cholestérine, et particulièrement dans le cas d'un apport extérieur d'acides gras? Quoi qu'on ait pu dire à ce sujet l'existence d'organes producteurs, ou même plus simplement régulateurs de la cholestérine, n'est nullement démontrée.

Faut-il plutôt penser qu'il s'agit ici d'une régulation purement physico-chimique, d'un équilibre entre les acides gras et la cholestérine du sang et des tissus?

Mais pouvons-nous même affirmer que cette augmentation du taux de la cholestérine est l'indice d'une réaction de l'or-

TABLEAU CXXXIII

Variations comparées des acides gras et de la cholestérine du sang au cours de l'absorption de corps gras.

NATURE de la graisse ingérée.	TENEUR en extrait total.		TENEUR en acides gras.		TENEUR en cholestérine.		RAPPORT $\frac{C}{AG} \times 100$.		POURCENTAGE de la variation.	
	Avant ingestion.	6 heures après ingestion.	Avant ingestion.	6 heures après ingestion.	Avant ingestion.	6 heures après ingestion.	Avant ingestion.	6 heures après ingestion.	De l'extrait total.	Du rapport $\frac{C}{AG}$.
Mouton	4,884	6,289	3,941	5,113	0,943	1,176	24	23	+ 22 %	— 4 %
Porc	4,598	5,170	3,653	4,036	0,945	1,134	26	28	+ 12 %	+ 7 %
Porc	2,120	2,429	1,598	1,839	0,522	0,590	32	32	+ 14 %	0
Mouton	2,008	2,313	1,554	1,843	0,454	0,470	29	29	+ 15 %	0
Mouton	2,129	2,490	1,605	1,955	0,524	0,535	32	27	+ 17 %	— 16 %
Porc	2,154	2,416	1,646	1,832	0,508	0,584	31	31	+ 12 %	0
Beurre de coco	2,126	2,449	1,619	1,807	0,507	0,642	31	30	+ 15 %	— 3 %
Mouton	1,606	2,106	1,301	1,683	0,305	0,423	23	25	+ 31 %	+ 8 %
Noix de coco	1,619	1,954	1,231	1,494	0,388	0,460	31	30	+ 20 %	— 3 %
Oie	1,540	2,720	1,169	2,231	0,371	0,489	31	21	+ 76 %	— 32 %
Oie	1,683	2,206	1,261	1,745	0,422	0,461	33	26	+ 31 %	— 21 %

ganisme contre l'envahissement par les graisses? N'est-elle pas tout simplement la résultante d'un phénomène de digestion et d'absorption? Les graisses dissolvent abondamment la cholestérine; lorsqu'il y a absorption, n'y a-t-il pas de ce fait un entraînement par solubilité de la cholestérine présente dans l'intestin. D'autre part, la digestion des graisses provoque une sécrétion biliaire abondante, et les graisses ne sont ensuite absorbées que par suite de la solubilité de leurs produits de dédoublement dans la bile. Ne pénètre-t-il pas en même temps qu'elles, dans l'organisme, des quantités de cholestérine, apportées par la bile, et dont la résorption plus rapide qu'en temps normal a pour conséquence l'augmentation passagère observée dans le sang?

Rien ne permet, à l'heure actuelle, de décider entre ces hypothèses, et, si nos recherches sur l'absorption nous montrent que le sang s'efforce de se débarrasser rapidement de la surcharge grasse qui lui vient du dehors, elles ne nous permettent nullement d'affirmer que l'organisme essaye de maintenir constant, à travers toutes les variations du taux des acides gras dues aux apports alimentaires, le rapport entre la cholestérine et les acides gras totaux du sang par une néoformation de cholestérine ou une simple libération de la cholestérine des tissus.

§ B. — Inanition.

Une consommation abondante des corps gras au cours de l'inanition n'est pas douteuse. Les recherches de métabolisme poursuivies sur l'Homme à jeun conduisent à admettre une combustion extrêmement importante des corps gras; cette combustion représenterait 55 p. 100 du métabolisme global pour Lœffler; 51 p. 100 pour Gigon; 44,5 p. 100 pour Stæhelin; 70 p. 100 pour Magnus Lévy. Chez l'animal inanitié, Laulanié observe que, après le travail, pendant la phase réparatrice, le quotient respiratoire s'abaisse à 0,73, valeur qui représente sensiblement le coefficient théorique de combustion des corps gras.

Par ailleurs, nous avons établi, dans la première partie de ce travail, que, sauf dans le cas du muscle, la teneur en acides

gras des tissus ne varie pas sensiblement au cours de l'inanition.

Nous avons été ainsi amenés à conclure que les graisses consommées par l'organisme ne sont pas présentes, tout au moins en quantités significatives, dans les organes, mais sont localisées dans les dépôts, parmi lesquels il convient de comprendre le muscle. Le muscle lui-même, si son contenu en corps gras est loin d'être négligeable, n'est cependant pas comparable en importance au tissu sous-cutané ou au mésentère.

De cette double constatation, — consommation très abondante de graisses dès que l'animal ne recevant plus rien du dehors s'entretient aux dépens de ses réserves, localisation desdites réserves, — il résulte que l'inanition entraîne une mobilisation de la graisse des dépôts et son transport vers les lieux de consommation.

En conséquence, des quantités supplémentaires de corps gras sont déversées dans le sang. Il est donc intéressant de rechercher comment se comporte le sang, quant à sa teneur en substances grasses et lipoïdiques au cours de l'inanition.

La plupart des traités généraux qui font autorité en biochimie (Oppenheimer, *Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere*) admettent l'existence d'une hyperlipémie au cours de l'inanition (*Hungerlipämie*). L'ensemble des travaux parus sur la teneur du sang en corps gras au cours de l'inanition permet-il une conclusion aussi ferme?

Rollet (**270**) trouve, dans le sang d'un Chien soumis à un jeûne de quelques jours, de 0,5 à 0,7 p. 1 000 de corps gras; Bidder et Schmidt (**30**) en trouvent 0,77 p. 1 000 dans le sang d'un Chat à jeun depuis dix-huit jours. Mais ces faits ne prouvent rien autre chose que la persistance des corps gras dans le sang au cours du jeûne.

Kumagawa et Kaneda (**173**) trouvent 0,44 p. 100 de graisses dans le sang d'un Chien soumis à l'inanition depuis vingt-quatre jours et 0,22 chez un animal abondamment nourri pendant le même temps. D'autre part, N. Schulz (*loc. cit.*) trouve une teneur moyenne de 0,21 p. 100 chez le Lapin normal et de 0,31 p. 100 chez le Lapin inanitié ; de 0,60 p. 100

chez le Pigeon normal, de 0,78 p. 100 chez le Pigeon inanitié.

Peut-on conclure de ces chiffres à l'existence d'une hyperlipémie ? En aucune manière. Nous avons, en effet, insisté sur le fait qu'on n'a pas le droit, dans des expériences de ce genre, de comparer un animal à un autre, de prendre pour témoin un animal autre que l'animal expérimenté lui-même. Des conclusions tirées de telles expériences ne peuvent être valables que si les expériences sont nombreuses, si les résultats en sont toujours de même sens, si surtout les différences observées sont considérables, nettement supérieures à celles qu'on peut constater entre différents sujets normaux. Or, pour le Chien, nous avons vu que la teneur en acides gras totaux du sang total peut aller chez les sujets normaux de 1,171 p. 100 (du poids sec) à 2,51. Pour le Lapin, A. Mayer et G. Schæffer montrent que le sérum peut varier de 1,879 p. 100 (du poids sec) à 3,269. On ne trouve pas, dans les travaux récents, de données relatives au sang du Pigeon ; mais les valeurs observées sur d'autres Oiseaux (Poules) montrent des variations de même ordre. C'est dire que, dans tous les cas, les variations observées entre animaux normaux sont au moins aussi étendues que celles signalées par les auteurs précités dans le cas des animaux inanitiés.

Que nous apprennent alors les recherches dont le but a été d'établir les variations des graisses du sang chez un même animal au cours de l'inanition ? Daddy (*loc. cit.*) suit, sur un même Chien, les variations de l'extrait éthéré du sang depuis le début de l'inanition jusqu'à la mort ; les déterminations sont faites de sept en sept jours. Des chiffres qu'il obtient, Daddy conclut à l'existence d'une hyperlipémie au début de l'inanition (sept jours), suivie par une hypolipémie qui se prolonge jusqu'à la mort.

Il est regrettable que ces conclusions soient fondées sur trois expériences dont l'une d'elles ne montre pas l'existence de l'hyperlipémie, la détermination n'ayant pas été faite le septième jour ; les deux autres indiquent une augmentation de 10 p. 100 dans le premier cas (le poids de l'extrait éthéré passe de 0,7347 à 0,819), de 14,4 p. 100 dans le second cas (le poids de l'extrait éthéré passe de 0,5437 à 0,6221). Or ces

augmentations sont extrêmement faibles. Si l'on veut bien se reporter à notre précédent chapitre, on constatera assez souvent des variations du même ordre, parfois même plus étendues, chez l'animal normal : de 1,169 à 1,695 ; de 1,231 à 1,619, etc., etc...

Polanyi (**258**), qui utilise la méthode Liebermann-Szekelyi pour le dosage des graisses du sérum, voit dans un cas la teneur passer de 0,088 p. 100 chez l'animal normal à 0,112 chez l'inanitié et, dans un autre, de 0,172 à 0,100 et plus tard 0,206.

Lattes (*loc. cit.*) compare, à l'aide de la méthode de Shimidzu, la teneur en extrait total dans l'éther de pétrole du sang d'un animal normal à celle du sang du même sujet ayant subi un jeûne plus ou moins prolongé. Il observe, ainsi que le montrent les chiffres ci-dessous, qui représentent la quantité d'extrait pour 100 grammes de sang, tantôt une augmentation de cet extrait (Chiens I, III et IV), tantôt une diminution (Chien II), tantôt un maintien de la valeur initiale (Chien V).

Chien I..	au début	0,3115 ;	après	4	jours	d'inanition	0,3828
Chien II.	—	0,3115 ;	—	7	—	—	0,2158
Chien III.	—	0,3517 ;	—	3	—	—	0,4003
Chien IV.	—	0,3363 ;	—	6	—	—	0,3576
Chien V..	—	0,3572 ;	—	8	—	—	0,3619

En outre, ces valeurs représentant le mélange des acides gras et de la cholestérine, il est impossible de savoir auquel des deux constituants il faut rapporter les variations observées.

Freudenberg (**106**), saponifiant directement le sang total sans extraction préalable par l'alcool, — ce qui entraîne, comme l'a vu Shimidzu, une erreur appréciable, — relève les résultats ci-dessous :

Chien I..	au début :	0,877 ;	après	4	jours	d'inanition :	1,008
Chien II.	—	0,537	—	11	—	—	0,551
Lapin I..	—	0,356	—	5	—	—	0,328
Lapin II.	—	0,331	—	5	—	—	0,292
Lapin III.	—	0,272	—	7	—	—	0,380

Des résultats aussi contradictoires ne permettent donc

nullement, bien au contraire, d'admettre comme définitivement établie l'existence constante d'une hyperlipémie au cours de l'inanition.

La question était donc à reprendre. C'est ce que nous avons fait non pas en nous contentant d'une ou deux déterminations après des durées d'inanition variables, mais en suivant régulièrement les variations de la teneur du sang en substances lipoïdiques depuis le début de l'inanition jusqu'à la mort.

Des Chiens sont maintenus à l'inanition avec eau, sauf un qui ne reçoit ni aliments ni eau. Le sang est prélevé dans le ventricule gauche à la manière habituelle au début de l'expérience et tous les sept jours ensuite, jusqu'à la mort.

Au cours de l'inanition, la teneur en eau du sang ne se maintient pas constante ; des variations étendues s'observent, ainsi que cela ressort très nettement des chiffres de la quatrième colonne du tableau CXXXIV. Chez les divers sujets, ces variations ne sont pas obligatoirement de même sens : c'est ainsi que, entre le début de l'inanition et la mort, la teneur en eau du sang augmente de 7,9 p. 100 chez le Chien I, de 8,5 p. 100 chez le Chien II et diminue de 5,9 chez le Chien V.

Dans ces conditions, il était indispensable, pour pouvoir discuter avec intérêt les résultats obtenus, de rapporter les quantités trouvées non seulement au poids frais, — ce qui donne la concentration, — mais aussi à l'extrait sec, ce qui donne la proportion de matières grasses et lipoïdiques par rapport aux autres constituants solides du sang.

Ce que montre immédiatement l'examen des résultats expérimentaux réunis dans le tableau CXXXIV, c'est le trouble profond que l'inanition détermine dans la composition sanguine. Sur un même animal, la teneur soit en acides gras, soit en cholestérine, oscille bien au delà des limites à l'intérieur desquelles elle se tient normalement.

D'autre part, on est frappé de la disparité des résultats obtenus.

L'hyperlipémie peut s'observer (Chiens I, II, III) ; elle est même parfois importante : chez le Chien I, le taux des acides gras s'élève de 3,171 p. 1 000 (du poids frais) au début à 5,616 p. 1 000 après vingt et un jours d'inanition ; chez le Chien II, les acides gras passent, pendant le même temps, de 2,204 p. 1 000 à 4,443 p. 1 000. Ce sont là des variations

beaucoup plus étendues que celles qu'on peut observer chez l'animal normal. Ainsi donc, il est hors de conteste qu'on peut observer, au cours de l'inanition, une hyperlipémie marquée.

Mais, pour important qu'il soit, ce fait n'est nullement constant. En effet, à aucun moment, les Chiens IV, VI et VII ne présentent d'hyperlipémie; bien au contraire, chez le Chien IV, on observe une diminution régulière des acides gras, dont le taux passe de 3,679 p. 1 000 au début à 1,702 p. 1 000 au moment de la mort, après vingt-sept jours d'inanition.

Il ressort de ces faits que la marche des variations de la teneur en acides gras du sang est très variable d'un animal à un autre. Sur nos sept animaux, nous observons les trois types possibles de réaction : ou l'hyperlipémie suivie d'une chute (Chiens I et II), ou l'hypolipémie (Chien IV), ou le maintien à niveau sensiblement constant du taux des acides gras (Chiens V et VI).

Comment expliquer une telle diversité de résultats? Probablement par l'état antérieur des réserves. Sans vouloir naturellement trancher la question, faisons remarquer à ce sujet que les Chiens V et VI, qui maintiennent sensiblement constante leur teneur en acides gras, avaient été tous deux l'objet d'une suralimentation préalable pendant cinq jours, le premier à l'aide d'hydrates de carbone (500 grammes de riz et 215 grammes de sucre par jour), le second à l'aide de graisses (1).

A la vérité, et bien que ces expériences soient déjà très laborieuses, il serait nécessaire, pour avoir une représentation suffisamment exacte des causes du mouvement des réserves, de pouvoir doser, à côté des corps gras, le sucre, l'azote protéique et l'azote restant.

Dans l'ensemble, les variations de la cholestérine sont paral-

(1) Les recherches de Bloor (**40**) confirment entièrement nos résultats sur ce point : « Le jeûne de cinq à sept jours peut ou non produire un accroissement de la graisse du sang, et cela dépend vraisemblablement de la condition de nutrition de l'animal. »

Quant à Bang (**15**), il répète exactement les mêmes conclusions : « Aussi trouve-t-on, chez un même animal après l'inanition, tantôt une augmentation, tantôt une diminution de la teneur en graisses. Peut-être la cause en est-elle dans l'état nutritif actuel. »

TABLEAU CXXXIV

Influence de l'inanition sur la teneur du sang en lipoïdes.

DURÉE DU JEÛNE.	POIDS de l'animal.	VARIATIONS du poids en p. 100 par rapport au poids initial.	TENEUR en eau p. 100.	VALEURS RAPPORTÉES à 1 000 gr. frais de :			VALEURS RAPPORTÉES à 100 gr. de sang sec.			RAPPORT Cholestérine / Acides gras.	VARIATIONS EN P. 100 par rapport à la valeur initiale prise comme unité :				
				Extrait total.	Cholestérine.	Acides gras	Extrait total.	Cholestérine.	Acides gras.		De l'eau.	De l'extrait total.	De la cholestérine.	Des acides gras.	Du rapport C/AG.
Chien I.															
Début	4kg,400	»	79,1	4,578	1,407	3,171	2,193	0,674	1,513	44	»	»	»	»	»
7 jours	4kg,060	7,7	79,2	5,154	1,386	3,768	2,423	0,666	1,757	37	0,0	+ 10,5	— 1,1	+ 16,1	— 15
14 jours	3kg,700	15,9	81,1	5,755	1,318	4,437	3,046	0,697	2,349	29	+ 2,5	+ 38,8	+ 3,4	+ 55,0	— 34
21 jours	3kg,300	25,0	85,8	7,286	1,670	5,616	5,136	1,133	4,003	28	+ 8,4	+132,0	+ 82,0	+ 164,0	— 36
28 jours	2kg,900	34,0	85,2	6,197	1,461	4,736	4,212	0,993	3,219	23	+ 7,9	+ 92,0	+ 47,0	+ 112,0	— 47
L'animal meurt, après 35 jours de jeûne, avec un poids de	2kg,300	47,0	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
Chien II.															
Début	7kg,910	»	81,2	3,137	0,933	2,204	1,675	0,498	1,177	42	»	»	»	»	»
7 jours	7kg,620	3,6	78,2	3,715	0,863	2,852	1,711	0,397	1,314	30	— 3,6	+ 2,1	—20,2	+ 10,8	— 28
14 jours	6kg,800	14,0	79,2	3,933	0,672	3,261	1,892	0,324	1,568	20	— 2,5	+ 12,9	—34,0	+ 35,0	— 52
21 jours	6kg,200	21,6	79,7	5,751	1,308	4,443	2,766	0,629	2,167	29	— 1,8	+ 65,0	+36,0	+ 84,0	— 30
28 jours	5kg,300	32,0	80,2	4,100	1,094	3,006	2,113	0,563	1,550	36	— 1,2	+ 26,0	+33,0	+ 31,0	— 14
L'animal meurt, après 35 jours de jeûne, avec un poids de	4kg,510	42,0	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
Chien III.															
Début	12kg,010	»	78,5	4,502	1,510	2,992	2,094	0,706	1,388	50	»	»	»	»	»
8 jours	»	»	79,0	3,974	1,370	2,604	1,897	0,668	1,229	54	+0,6	— 9,4	— 5,3	— 11,4	+ 8,0
15 jours	»	»	81,0	4,173	1,048	3,125	2,209	0,556	1,653	33	+3,1	+ 5,4	—21,2	+ 19,0	—34,0
21 jours	8kg,300	30,0	82,4	3,888	1,218	2,670	2,220	0,724	1,496	48	+4,7	+ 6,0	+ 2,5	+ 7,7	— 0,8
29 jours	7kg,480	37,0	85,2	2,723	0,734	1,989	1,841	0,525	1,316	28	+8,5	— 12,0	—25,6	— 5,1	—44,0
L'animal meurt après 31 jours de jeûne.															

Chien IV.

Début	13kg,400	»	83,5	4,886	1,207	3,679	2,877	0,711	2,166	33	»	»	»	»	»
7 jours	12kg,960	3,2	80,8	4,749	1,067	3,682	2,476	0,581	1,896	30	— 3,2	— 13,9	—18,2	— 12,4	— 9,0
14 jours	11kg,560	13,0	80,2	4,233	0,803	3,430	2,140	0,418	1,722	24	— 3,9	— 25,6	—41,2	— 20,4	— 27,2
21 jours	9kg,600	28,0	81,8	2,665	0,613	2,052	1,470	0,357	1,113	32	— 2,0	— 48,9	—49,7	— 48,5	— 3,0
25 jours	9kg,420	29,0	81,8	2,150	0,448	1,702	1,183	0,249	0,934	26	— 2,0	— 58,8	—64,9	— 56,8	— 21,2

La dernière saignée est faite au moment même de la mort.

Chien V.

Début	14kg,500	»	79,7	3,935	0,901	3,034	1,790	0,411	1,379	29	»	»	»	»	»
7 jours	12kg,700	12	76,9	4,161	1,016	3,145	1,803	0,454	1,349	33	— 3,0	+ 0,7	+ 0,9	— 2	+ 12
15 jours	11kg,620	19	79,5	3,672	0,811	2,861	1,544	0,426	1,418	29	0,0	+ 3,0	+ 0,3	+ 2	0
22 jours	9kg,860	32	76,6	4,920	1,319	3,601	2,111	0,585	1,526	38	— 3,9	+ 17,0	+ 42,0	+ 10	+ 31

L'animal meurt 5 jours après la dernière prise, soit après 27 jours de jeûne.

Chien VI.

Début	17kg,900	»	80,5	4,247	1,096	3,151	2,184	0,575	1,609	35	»	»	»	»	»
7 jours	17kg,100	4	78,8	4,100	0,889	3,211	1,946	0,433	1,513	28	—2,0	— 10	— 24	— 5,9	— 20
15 jours	15kg,300	14	76,5	4,769	1,180	3,589	2,030	0,510	1,520	33	—4,9	— 7	— 11	— 5,0	— 5
22 jours	13kg,100	26	76,4	4,368	1,376	2,982	1,843	0,589	1,254	47	—5,0	— 15	+ [illegible]	— 22,0	+ 34
25 jours	12kg,700	32	75,7	3,819	1,140	2,679	1,572	0,480	1,092	44	—5,9	— 28	— 16	— 32,0	+ 25

La dernière prise a été faite sur l'animal mourant.

Chien VII (inanition absolue, sans eau).

Début	11kg,500	»	82,6	5,642	1,517	4,125	3,251	0,887	2,364	37	»	»	»	»	»
3 jours	»	»	78,9	5,037	1,231	3,806	2,416	0,607	1,809	33	— 4	— 25	— 31	— 23	+ 10
5 jours	10kg,850	5	80,2	4,821	1,326	3,495	2,439	0,684	1,755	38	— 2	— 24	— 22	— 25	— 2
8 jours	9kg,830	14	79,2	4,600	1,209	3,391	2,240	0,600	1,640	36	— 4	— 31	— 32	— 30	— 2
11 jours	»	»	80,0	3,741	0,846	2,895	1,897	0,436	1,461	28	— 3	— 41	— 50	— 38	— 24
17 jours	»	»	80,0	4,826	1,138	3,688	2,420	0,574	1,846	31	— 3	— 24	— 35	— 21	— 16
23 jours	7kg,060	39	79,4	4,941	1,082	3,859	2,408	0,536	1,872	28	— 3	— 25	— 38	— 20	— 24
28 jours	6kg,360	44	80,0	4,626	1,006	3,620	2,324	0,513	1,811	28	— 3	— 25	— 42	— 23	— 24

lèles à celles des acides gras ; chez les Chiens I, II et V, elles augmentent quand les acides gras augmentent; chez les Chiens IV et VI, elles diminuent quand les acides gras diminuent, mais le rapport qui relie ces deux valeurs ne présente aucune constance (1).

L'organisme inanitié ne conserve donc plus ni son indice lipémique, ni son coefficient lipémique.

§ C. — Phlorizine.

L'enrichissement considérable du foie en graisse à la suite de l'administration de phlorizine est un fait depuis longtemps connu. Toutes les recherches tendent, en outre, à établir qu'il s'agit non d'une néoformation, mais d'un afflux des graisses des dépôts.

Cependant, comme l'ont montré les intéressantes études de Rosenfeld (**273**), l'engraissement du foie ne se produit pas si cet organe possède, au moment de l'expérience, une teneur élevée en glycogène. Pour obtenir le résultat cherché, il faut opérer sur un animal ayant subi au préalable une inanition de courte durée ; la phlorizine agit donc, en quelque manière, comme si elle activait le processus de mobilisation des graisses provoqué par l'inanition. Il était donc intéressant pour nous d'étudier les variations sanguines au cours de ce transport, Lattes ayant déjà constaté que l'extrait total du sang est plus élevé chez les animaux ayant reçu de la phlorizine que chez les sujets normaux, mais n'ayant pas distingué, dans le phénomène global observé, la part propre qui revient aux acides gras et celle de la cholestérine.

A des Chiens ayant subi une inanition de deux à trois jours, nous injectons de la phlorizine après une prise de sang initiale. Une nouvelle prise de sang est pratiquée quelques heures après l'injection. Puis l'animal est sacrifié de vingt-quatre à quarante-huit heures après l'administration du poison ; on prélève un dernier échantillon de sang et différents tissus : foie, rein, cœur, muscle. Dans un cas, l'expérience a été faite sur un animal ayant subi une inanition prolongée.

(1) Ellis et Gardner (*loc. cit.*) trouvent chez le Lapin une valeur plus élevée de la cholestérine chez les sujets inanitiés. Comme on l'a vu, il ne nous a pas été plus possible de considérer ce fait comme une règle générale que l'augmentation du taux des acides gras.

Il n'y avait intérêt à faire les dosages dans le sang que dans le cas où l'analyse du foie mettait en évidence une élévation importante du taux des graisses de cet organe. Au surplus, la comparaison des variations sanguines et des variations des tissus pouvait être de quelque utilité.

Ces analyses de tissus, dont les résultats sont rapportés dans le tableau CXXXV, ne sont pas, en effet, dénuées d'intérêt. Elles montrent :

TABLEAU CXXXV

Teneur en acides gras et en cholestérine des tissus d'animaux ayant reçu de la phlorizine.

NATURE des tissus.	VALEUR normale moyenne.	I.	II.	III.	IV.	V (inanition préalable prolongée).
			Acides gras.			
Foie	10,50	24,04	33,89	21,60	35,49	12,06
Rein	11,98	15,82	20,81	15,12	10,95	10,96
Cœur	10,07	»	31,01	13,60	11,08	»
Muscle	11,38	13,58	10,90	17,39	16,06	4,72
			Cholestérine.			
Foie	0,71	0,66	0,81	0,81	»	1,04
Rein	1,24	1,28	1,29	1,18	»	1,34
Cœur	0,43	»	0,89	0,35	»	»
Muscle	0,31	0,22	0,30	0,31	0,24	0,38

1° Que le foie ne se surcharge pas lorsque le muscle ne contient plus de graisse de réserve. Ce fait, qui confirme des observations analogues, de Rosenfeld, sur l'intoxication phosphorée, montre bien qu'il n'y a pas dégénérescence graisseuse du foie, mais simplement transport des graisses de dépôt ;

2° Que le foie n'est pas le seul tissu dont la teneur en corps gras s'élève au cours de l'intoxication phlorizinique, mais que le rein et parfois aussi le cœur présentent des quantités d'acides gras beaucoup plus élevées qu'à l'état normal;

3° Que les variations du taux des acides gras dans les tissus ne sont pas accompagnées par des variations correspondantes

de la cholestérine, laquelle présente dans tous les cas une valeur normale.

Et maintenant que s'est-il passé dans le sang des animaux I, II, III et IV, chez lesquels la phlorizine a exercé son action habituelle?

TABLEAU CXXXVI

La lipémie au cours de l'intoxication phlorizinique.

MOMENT DES PRISES et des injections de phlorizine.	EAU p. 100.	EXTRAIT TOTAL p. 1 000.	ACIDES GRAS p. 1 000.	CHOLESTÉRINE p. 1 000.	VARIATION des acides gras	VARIATION de la cholestérine.	RAPPORT.
Chien I.							
3 mars, 11 heures	80,9	4,208	3,098	1,115	»	»	35
3 mars, 11 h. 30, inj. de 2 gr.							
3 mars, 18 h. 30	80,4	4,154	3,163	0,991	+0,065	— 0,124	31
4 mars, 12 heures	80,9	4,680	3,612	1,068	+0,514	— 0,047	29
Chien II.							
26 mars, 9 heures	80,5	4,296	3,436	0,860	»	»	25
26 mars, 9 h. 30, inj. de 4 gr.							
26 mars, 16 h. 15	80,3	4,522	3,316	1,206	— 0,100	+0,346	36
27 mars, 14 h. 45	80,3	4,430	3,545	0,885	+ 0,129	+0,025	25
Chien III.							
30 mars, 9 heures	79,1	4,122	3,272	0,850	»	»	26
30 mars, 9 h. 30, injec. 4 gr.							
30 mars, 17 h. 30	78,9	3,644	2,830	0,814	— 0,442	— 0,036	28
31 mars, 12 heures	79,3	3,761	2,932	0,829	— 0,340	— 0,021	28
Chien IV.							
16 avril, 15 heures	82,5	3,836	2,823	1,013	»	»	35
16 avril, 15 h. 30, inj. 2gr,5.							
17 avril, 11 heures	82,5	3,851	2,797	1,054	— 0,036	+ 0,041	37
17 avril, 11 h. 5, inj. 2gr,5							
18 avril, 11 heures	82,4	4,453	3,329	1,124	+ 0,532	+ 0,111	33

En ce qui regarde les acides gras, sauf le Chien III, chez lequel l'enrichissement du foie en graisse a été le moins marqué et qui présente une baisse des acides gras du sang, nous constatons une augmentation, laquelle est importante chez les Chiens I et IV. Elle dépasse en effet, dans ces deux cas, un demi-gramme, c'est-à-dire une élévation de même ordre que

celles observées au cours de l'ingestion assez abondante de corps gras.

Mais ici les variations de la cholestérine sont nettement indépendantes de celles des acides gras, comme le montrent les variations désordonnées du rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$.

Si l'on envisage d'ensemble comment se comporte le sang lorsqu'il reçoit ou du dehors (absorption), ou des dépôts (inanition, intoxication phlorizinique), un supplément de corps gras, il est bien difficile de dégager, des phénomènes observés, une conclusion générale.

Il semble bien que la régulation porte uniquement sur les acides gras dont le sang tente de se débarrasser, mais qu'il n'y a pas tendance à la réalisation d'un équilibre entre ces acides gras passagèrement présents et la cholestérine. On pourrait alors penser que la relation maintenue constante dans le sang de l'animal normal entre la cholestérine et les acides gras relie la cholestérine, non pas à la totalité des acides gras qui peuvent être présents dans le sang, mais seulement à ceux de ces acides gras qui sont véritablement des constituants permanents du sang, et non pas simplement des substances transitées par lui. Si nous avons pu mettre en évidence la permanence du coefficient lipémique, c'est que, opérant sur l'animal normal à jeun, nous avons de ce fait éliminer les éléments variables transitoires.

Mais s'il en est bien ainsi, lorsque, privant l'organisme d'une partie de ses lipoïdes sanguins, nous l'obligerons à les reconstituer, il devra tendre dans ce cas à maintenir constant le rapport entre les quantités d'acides gras et de cholestérine nouvellement déversées dans l'arbre circulatoire. C'est ce que nous avons recherché en étudiant la réaction sanguine vis-à-vis de saignées répétées.

CHAPITRE III

LES LIPOIDES SANGUINS LORS DE SAIGNÉES ABONDANTES ET RÉPÉTÉES.

S'il existe vraiment un mécanisme régulateur tendant à maintenir la fixité de la *constante lipémique*, c'est-à-dire à la fois de l'*indice* et du *coefficient lipémiques*, il paraît vraisemblable qu'à la suite de saignées abondantes et répétées ce mécanisme entrera en jeu.

Freudenberg (*loc. cit.*) conclut au maintien de la constance sanguine en lipoïdes totaux à la suite des saignées. Trois Lapins de 2 kilogrammes environ subissent une saignée de 30 grammes et reçoivent, aussitôt après, une injection d'un même volume de liquide de Ringer. Une nouvelle saignée est pratiquée vingt-quatre heures après. La comparaison des taux de lipoïdes donne les résultats suivants :

Avant la saignée.	24 heures après la saignée.
0,384	0,338
0,247	0,299
0,376	0,264

Ces résultats ne nous paraissent pas extrêmement probants. Tout d'abord, si l'on peut admettre le maintien d'un même taux chez les deux premiers animaux, il n'en est plus de même pour le troisième, chez lequel la teneur en lipoïdes du sang a baissé de 30 p. 100; d'autre part, la prise de sang est unique et de quantité médiocre. Si l'on admet, d'après la donnée couramment acceptée, que le sang représente un treizième du poids du corps, les animaux expérimentés possèdent environ 150 grammes de sang; la saignée n'a donc retiré que le cinquième de la quantité totale.

Mauriac (**210**), uniquement préoccupé de la cholestérine, constate chez le Lapin, sous l'influence de saignées quotidiennes de 20 à 30 grammes, une hypercholestérinémie primitive suivie d'une chute du taux de la cholestérine.

Nous avons repris l'étude de cette question, mais en pratiquant des saignées extrêmement copieuses et fréquemment

répétées, de manière à essayer de forcer, s'il existe, le mécanisme régulateur.

Pour ce faire, nous nous sommes adressés à des Chiens normaux saignés aseptiquement et sans anesthésie par la carotide ou la fémorale. La première prise est faite sur un animal à jeun depuis douze heures ; les prises suivantes, à des intervalles de deux ou trois jours, mais toujours dix-huit heures après l'ingestion du dernier repas. Le poids de sang extrait à chaque opération varie du quart à la moitié du sang total de l'animal. Les sujets en expérience reçoivent de l'eau à volonté,— ils boivent toujours abondamment très peu de temps après la saignée, — et une alimentation composée uniquement de pain, de riz et de sucre, de manière à n'introduire dans le sang aucune quantité anormale de graisse ou de cholestérine.

Dans deux de nos essais — sur trois — nous avons étudié successivement le sang total, le sérum, les globules et quelques-uns des tissus (foie, rate, capsules surrénales).

§ A. — Le sang total.

Lorsqu'on pratique des saignées abondantes et répétées, le premier résultat observé, c'est une augmentation importante de la teneur en eau du sang, une dilution de l'ensemble des éléments solides, ainsi que cela apparaît nettement dans le tableau CXXXVII.

TABLEAU CXXXVII

Variations hydrémiques à la suite de grandes hémorragies.

DATE des saignées.	VALEUR des saignées en gr.	TENEUR en eau.	DATE des saignées.	VALEUR des saignées en gr.	TENEUR en eau.	DATE des saignées.	VALEUR des saignées en gr.	TENEUR en eau.
Chien I.			*Chien II.*			*Chien III.*		
1er sept. 1913.	225	78,8	23 fév. 1914...	260	80,2	23 fév. 1914...	260	79,1
3 sept. 1913.	230	80,6	25 fév. 1914...	260	83,2	25 fév. 1914...	255	80,7
6 sept. 1913.	380	80,1	28 fév. 1914...	365	85,8	28 fév. 1914...	390	82,2
10 sept. 1913.		85,0	3 mars 1914...	345	87,1	3 mars 1914...	415	84,8
			5 mars 1914...	»	87,4	5 mars 1914...	»	85,3

Il y aura donc intérêt, comme nous l'avons déjà fait précédemment, à nous renseigner à la fois sur la concentration des lipoïdes dans le sang total et sur la proportion des lipoïdes dans l'extrait sec, dans la totalité des matières solides.

TABLEAU CXXXVIII

Variations des acides gras et de la cholestérine du sang à la suite de saignées abondantes et répétées.

DATE des prises.	POIDS de sang retiré.	VALEURS RAPPORTÉES à 1000 gr. de sang frais.			VALEURS RAPPORTÉES à 100 gr. de sang sec.			RAPPORT $\frac{C}{Ag} \times 100$.
		Extrait total.	Cholestérine.	Acides gras.	Extrait total.	Cholestérine.	Acides gras.	
			Chien I (*15kg,300*).					
1er sept. 1913.	225 gr.	4,468	1,216	3,252	2,115	0,576	1,539	37
3 sept. 1913.	230 gr.	4,233	1,168	3,065	2,192	0,605	1,587	38
6 sept. 1913.	380 gr.	4,782	1,074	3,711	2,465	0,539	1,926	28
10 sept. 1913.	animal sacrifié	5,209	1,504	3,705	3,490	1,000	2,490	40
			Chien II (*12 kilos*).					
23 févr. 1914.	260 gr.	7,586	1,413	6,173	3,835	0,717	3,118	22
25 févr. 1914.	260 gr.	6,618	1,039	5,579	3,952	0,629	3,313	19
28 févr. 1914.	365 gr.	6,218	1,436	4,782	4,378	1,019	3,359	30
3 mars 1914.	345 gr.	6,134	1,629	4,505	4,768	1,266	3,502	36
5 mars 1914.	animal sacrifié	6,510	1,620	4,890	5,208	1,296	3,912	39
			Chien III (*12 kilos*).					
23 févr. 1914.	260 gr.	4,794	1,260	3,534	2,298	0,623	1,675	37
25 févr. 1914.	255 gr.	6,527	1,443	5,084	3,394	0,763	2,631	29
28 févr. 1914.	390 gr.	4,811	1,061	3,750	2,710	0,614	2,096	29
3 mars 1914.	415 gr.	5,610	1,397	4,213	3,700	0,921	2,779	30
5 mars 1914.	animal sacrifié	5,045	1,147	3,898	3,404	0,830	2,574	32

Il est facile de voir des chiffres rapportés dans le tableau CXXXVIII que l'organisme met incontestablement en jeu un mécanisme permettant de rendre au sang les éléments qui lui ont été soustraits.

Pour ce qui est de la concentration, si l'on veut bien laisser de côté les oscillations intermédiaires, on ne pourra manquer d'être frappé du fait que, malgré les interventions extrême-

ment sévères dont les organismes étudiés ont été l'objet, acides gras et cholestérine ont sensiblement la même valeur au début et à la fin de l'expérience : 3,252 contre 3,705 ; 3,53 contre 3,89 pour les acides gras ; 1,216 contre 1,504 ; 1,413 contre 1,620 ; 1,260 contre 1,247 dans le cas de la cholestérine. Une seule exception : chute du taux des acides gras chez le Chien II.

En outre, on notera également que le mécanisme réparateur paraît fonctionner plus rapidement pour les substances lipoïdiques que pour les autres constituants solides du sang. Si, en effet, on regarde les proportions d'acides gras et de cholestérine présentes dans l'extrait sec, on voit que, dans tous les cas, ces proportions ne cessent de s'accroître; l'augmentation de la cholestérine en particulier est considérable : chez les Chiens I et II, elle a presque doublé.

Quant au rapport, il ne présente aucune variation cohérente. Mais il faut penser que les modifications globales que nous venons d'observer ne sont vraisemblablement que la résultante de plusieurs phénomènes. Par les saignées répétées, nous provoquons une hématopoièse intense. Nos variations globales traduisent sans doute pour une part les variations de composition des globules.

Il était donc indispensable de vérifier tout d'abord s'il en était bien ainsi et, ensuite, de rechercher si le sérum subit également des modifications, si un mécanisme régulateur fonctionne pour assurer la permanence de la composition lipoïdique de la partie liquide du sang. C'est ce que nous allons examiner.

§ B. — Les globules.

Pour essayer de mettre en évidence des différences sensibles, nous nous sommes uniquement adressés aux globules de l'animal normal et à ceux recueillis à la fin de l'expérience.

Les résultats consignés dans le tableau CXXXIX montrent une augmentation importante en acides gras, considérable en cholestérine. Dans les deux cas, les valeurs obtenues après saignées répétées sont beaucoup plus élevées que celles relevées

par MAYER et SCHÆFFER sur les sujets normaux et qui oscillent entre 1,154 et 0,936 pour les acides gras, 0,299 et 0,409 pour la cholestérine.

TABLEAU CXXXIX

Teneur comparée en acides gras et en cholestérine des globules sanguins d'animaux normaux ou ayant subi des saignées abondantes et répétées (valeurs évaluées en p. 100 du poids sec).

	CHIEN II.			CHIEN III.		
	Acides gras.	Cholestérine.	Rapport $\frac{C}{AG} \times 100$.	Acides gras.	Cholestérine.	Rapport $\frac{C}{AG} \times 100$.
Avant saignées	0,95	0,27	29	1,06	0,31	30
Après saignées.....	1,55	0,64	41	1,59	0,75	47

Les globules sanguins jeunes, formés à la suite de saignées répétées, sont donc incontestablement plus riches en acides gras et en cholestérine que les globules normaux. Est-ce donc à ce fait qu'il faut uniquement rapporter les variations observées sur le sang total, et le sérum ne subit-il aucune modification? C'est ce qu'il nous faut voir maintenant.

§ C. — Le sérum.

Pour doser les acides gras et la cholestérine, la quantité de sang nécessaire a été défibrinée pendant le moment même de la prise ; le liquide séparé a été aussitôt centrifugé et le sérum recueilli par décantation.

Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau CXL.

Rien ne peut plus nettement montrer l'existence d'un mécanisme régulateur. Dès la première saignée, l'organisme réagit, et cette réaction est telle que, dans un cas (Chien III), la concentration en acides gras et en cholestérine augmente ; dans les deux cas, il y a une augmentation importante de la proportion de ces deux substances dans l'ensemble des constituants solides du sérum. Ensuite et malgré des interventions successives, nous voyons peu à peu les concentrations primitives se rétablir ; pour les acides gras, 5,27 contre 6,02

au début chez le Chien II ; 3,4 contre 3,69 au début chez le Chien III ; pour la cholestérine, 1,80 contre 1,80 chez le Chien II, 1,00 contre 1,33 chez le Chien III.

TABLEAU CXL

Teneur du sérum en acides gras et en cholestérine au cours d'une période de saignées abondantes et répétées.

EAU par litre.	ACIDES gras par litre.	CHOLESTÉRINE par litre.	ACIDES GRAS p. 100 sec.	CHOLESTÉRINE p. 100 sec.	RAPPORT $\frac{C}{AG} \times 100$.
		Chien II.			
891,5	6,02	1,80	5,54	1,66	29
922,0	5,57	1,90	7,14	2,42	34
924,0	5,17	1,80	6,80	2,36	34
926,9	4,37	1,45	5,97	1,98	33
927,2	5,27	1,80	7,23	2,47	34
		Chien III.			
908,7	3,695	1,33	4,04	1,45	35
917,7	5,510	1,79	6,49	2,17	32
920,7	4,300	1,40	5,42	1,76	32
920,0	3,505	1,17	4,38	1,46	33
923,0	3,400	1,00	4,41	1,29	29

En même temps le rapport qui a subi une variation au début se maintient par la suite sensiblement constant. Il nous paraît vraiment curieux de constater que des animaux auxquels on a retiré en dix jours à l'un plus que son volume total de sang, à l'autre une fois et demie ce volume, ont pu maintenir pendant tout ce temps un taux d'acides gras et de cholestérine proche de la normale, en même temps qu'un état très voisin de l'équilibre primitif entre ces deux valeurs.

§ D. — Les tissus.

Il était évidemment intéressant de rechercher si les tissus présentaient des variations parallèles. De telles variations ne nous permettraient-elles pas de localiser dans un organe déterminé le siège du mécanisme régulateur ? A cet égard, nos recherches sont simplement amorcées ; elles ont été uniquement poursuivies sur le foie, la rate et les capsules surrénales.

1° **Foie.** — Les teneurs du foie rapportées ci-dessous ne nous donnent aucun renseignement :

	Acides gras.	Cholestérine.
Moyenne normale	10,50	0,71
Chien II	10,79	0,21
Chien III	14,37	1,73

Dans un cas, le taux des acides gras est normal, celui de la cholestérine anormalement faible ; dans un autre, le taux de la cholestérine est anormalement élevé. Aucune conclusion n'est donc possible.

2° **Rate.** — Le taux de la rate en acides gras est tout à fait normal, ainsi qu'on peut le voir ci-dessous :

	Acides gras.	Cholestérine.
Valeurs extrêmes trouvées chez les sujets normaux par MAYER et SCHÆFFER	7,41 à 17,56	1,34 à 1,89
Chien II	9,6	1,6
Chien III	7,2	2,2

celui de la cholestérine un peu plus élevé dans un cas; mais au total cet organe ne nous présente aucune modification significative.

3° **Capsules surrénales.** — N'ayant donné jusqu'ici aucun chiffre pour les surrénales normales, nous réunissons ci-dessous à la fois les valeurs trouvées chez les trois individus normaux et celles se rapportant à nos animaux saignés. Les valeurs sont rapportées à 100 grammes de substance fraîche.

		Acides gras.	Cholestérine.
Chiens normaux.	I	16,00	5,70
	II	8,90	5,20
	III	12,73	6,57
Chiens saignés.	I	9,90	1,90
	II	11,30	1,40
	III	12,50	1,40

Ici nos mesures nous donnent une indication très nette : si la teneur en acides gras est normale, par contre celle de la cholestérine est de quatre à cinq fois plus faible que chez les sujets normaux. Ce résultat pose donc avec précision la question de savoir si les capsules surrénales interviennent dans la régulation de la cholestérine du sang. C'est là un très gros pro-

blème que d'autres chercheurs (GRIGAUT, *loc. cit.*) ont abordé par une voie très différente, mais sur lequel nous n'avons personnellement, à l'heure actuelle, d'autre élément de conviction que celui ci-dessus rapporté.

***

Au total, il semble bien qu'on puisse dégager de toutes nos études sur le sang la conception suivante :

L'organisme présente à l'état normal un milieu intérieur bien défini, pour chaque individu, en ce qui regarde les substances grasses et lipoïdiques, par deux valeurs remarquablement constantes, la teneur en lipoïdes totaux ou *indice lipémique*, le rapport entre les acides gras et la cholestérine ou *coefficient lipémique*. Il s'efforce de défendre la constance de ces valeurs contre toute irruption ou toute disparition de substances lipoïdiques.

Mais les procédés par lesquels l'organisme défend sa constance lipémique ne sont pas toujours les mêmes. S'il lutte contre un envahissement des acides gras, venant soit du dehors, soit des dépôts, il paraît se contenter d'éloigner le plus rapidement possible les combinaisons d'acides gras étrangères au sang ; rien ne prouve, bien au contraire, qu'il essaye d'équilibrer momentanément dans le sang ces combinaisons d'acides gras par un apport de cholestérine.

S'il a à lutter contre un appauvrissement du sang en substances lipoïdiques, il le fait d'ailleurs avec succès ; il répare les pertes subies par ce tissu avec une surprenante rapidité ; mais, dans ce cas, il tend non seulement à maintenir constant son indice lipémique, mais aussi son coefficient lipémique ; il y a apport simultané au sang de quantités correspondantes d'acides gras et de cholestérine.

Les mécanismes régulateurs sont donc distincts suivant qu'il s'agit de réagir à une invasion grasse ou à une disparition des substances lipoïdiques. Quant au fonctionnement de ces mécanismes, aux causes intimes qui les mettent en mouvement, aux organes qui en sont le siège, ce sont là autant de questions dont l'étude reste entièrement à faire.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

PREMIÈRE PARTIE

LES GRAISSES ET LA CHOLESTÉRINE DES ORGANISMES ET DES ORGANES INFLUENCE DES ÉTATS DE NUTRITION

I. — Acides gras.

I. Vertébrés. — 1° La teneur globale en acides gras des divers représentants normaux d'une même espèce varie considérablement d'un individu à un autre.

2° Au cours de l'inanition, les différences individuelles dans le taux global des acides gras tendent à s'effacer.

3° Lors de la mort par inanition, les animaux contiennent des quantités plus ou moins abondantes d'acides gras suivant l'espèce à laquelle ils appartiennent. Par contre, tous les sujets d'une même espèce présentent une teneur en acides gras presque identique ; les différences observées alors sont en effet négligeables.

4° La proportion fixe d'acides gras que renferment tous les individus d'une même espèce au moment de la mort consécutive à l'inanition constitue l'*élément constant*.

La différence entre la teneur globale d'un individu et l'élément constant propre à l'espèce constitue l'*élément variable*, dont la grandeur est sous la dépendance des états de nutrition.

5° Parmi les espèces étudiées, toutes de petite taille, l'élé-

ment constant est beaucoup plus élevé chez les Homéothermes (Souris, Bengali, *Hypochera cholibeata*, Poussin) que chez les Poikilothermes (Grenouille, Tanche, Perche).

Parmi les espèces homéothermes, le Bengali, dont les combustions sont les plus intenses, présente l'élément constant le plus élevé.

Les trois espèces poikilothermes étudiées présentent des éléments constants presque identiques.

La quantité d'acides gras contenue dans le système nerveux ne représente chez la Souris qu'une très faible part de l'élément constant.

6° L'élément variable — et l'élément variable seul — représente la réserve grasse de l'organisme.

Le potentiel bioénergétique est essentiellement constitué par cette réserve grasse ; le glycogène ne compte que pour une part extrêmement médiocre, un dixième environ de la réserve totale.

En particulier, c'est la grandeur de la réserve grasse, évaluée comme élément variable et non comme quantité globale des acides gras de l'organisme, qui commande à la durée de survie de l'animal inanitié (Bengali).

7° Le rein, le poumon, la rate, le cœur de Lapin, de Chien ou de Pigeon ne subissent pas de modifications appréciables, quant à leur teneur en acides gras, du fait des états de nutrition ; les valeurs observées restent les mêmes, et les écarts individuels sont du même ordre, qu'il s'agisse de sujets normaux, morts d'inanition, en cours d'absorption de graisses ou longuement suralimentés.

8° Le foie possède chez les animaux normaux une teneur en acides gras ne présentant que de faibles variations individuelles (confirmation de Mayer et Schæffer).

L'inanition prolongée jusqu'à la mort ne modifie cette teneur ni chez le Lapin, ni chez le Pigeon ; elle l'abaisse parfois, mais parfois seulement chez le Chien.

Un repas gras, une suralimentation prolongée (protéique, hydrocarbonée ou grasse) ne provoquent chez l'animal adulte que des modifications minimes et passagères.

Par contre, chez l'Oiseau n'ayant point atteint la maturité

sexuelle, le gavage, sans intervention d'aucune substance toxique, peut augmenter le taux des graisses du foie, notablement chez le Pigeon, considérablement chez l'Oie. Cette surcharge n'est ni élective ni primitive ; elle est consécutive à la surcharge grasse de tout l'organisme.

De l'ensemble de ces faits résulte que, chez les Homéothermes étudiés, le rôle essentiel du foie dans le métabolisme des graisses n'est pas la mise en réserve de ces substances.

9° Le muscle présente chez les sujets normaux des variations considérables de la teneur en acides gras (confirmation de Mayer et Schæffer).

Au cours de l'inanition, le taux des acides gras baisse régulièrement ; lors de la mort, tous les sujets d'une même espèce présentent un taux identique.

Après une suralimentation prolongée, la teneur en acides gras des muscles est très élevée ; elle peut atteindre six fois ce qu'elle est au moment de la mort par inanition. La surcharge grasse du tissu musculaire est très variable, dans le même animal, suivant le muscle considéré.

De l'ensemble de ces faits résulte que, chez le Chien, le Pigeon et l'Oie, le muscle constitue un lieu de dépôt pour les réserves grasses.

10° L'*élément constant* et l'*élément variable*, distingués dans l'organisme total, présentent une différence de répartition dans les tissus de cet organisme.

L'élément constant est vraisemblablement représenté pour une part très importante par ces acides gras des tissus dont aucun état nutritif ne peut faire varier la teneur, ainsi que par ceux qui persistent dans le tissu musculaire au moment de la mort par inanition.

L'élément variable est localisé dans les lieux de dépôt, parmi lesquels il convient de comprendre le tissu musculaire.

En ce qui regarde la composition des tissus, les faits précédemment énoncés constituent donc une confirmation de la conception de Mayer et Schæffer, à savoir que tout tissu contient à l'état permanent des composés d'acides gras qui représentent des constituants cellulaires. Ces composés doivent être justement considérés comme tels, puisqu'ils ne

présentent en aucune manière le caractère quantitatif variable des réserves.

A ce squelette de composés d'acides gras se surajoutent : dans le muscle, des réserves grasses très variables et parfois considérables; dans le foie adulte, des quantités d'acides gras minimes et transitoires ; dans le foie d'animal jeune et suralimenté, des quantités importantes.

II. **Invertébrés.** — 11° A côté de différences individuelles très importantes entre les divers sujets d'une même espèce quant à la teneur de l'organisme total en acides gras, il existe également de très grandes différences entre les diverses espèces étudiées, certaines étant fort riches en acides gras (*Anemone sulcata*, par exemple), d'autres fort pauvres (*Ascidia mentula*, *Phascolosoma vulgatum*).

12° La teneur en glycogène est parfois très élevée. Chez l'Huître, le glycogène occupe, dans le potentiel bioénergétique global, une place au moins aussi importante que les corps gras.

II. — Cholestérine.

I. **Vertébrés.** — 13° La teneur en cholestérine des organismes normaux présente des variations individuelles moins étendues que celle des acides gras.

14° Lors de la mort consécutive à l'inanition, la teneur en cholestérine est sensiblement identique chez tous les sujets d'une même espèce ; cette teneur est peut-être un peu plus élevée que chez l'animal normal.

15° Chez tous les Homéothermes étudiés, le taux de la cholestérine est très voisin de 3 p. 1 000 ; chez tous les Poikilothermes étudiés, le taux de la cholestérine est de 1,4 p. 1 000.

16° Ni l'alimentation ni la suralimentation ne font varier la teneur en cholestérine des tissus, qui reste remarquablement fixe.

L'inanition provoque une augmentation très nette, particulièrement sensible dans le foie et le muscle (confirmation d'Ellis et Gardner.)

II. **Invertébrés.** — 17° La cholestérine paraît universelle-

ment répandue, et nous l'avons rencontrée dans tous les embranchements étudiés (Mammifères, Oiseaux, Reptiles, Batraciens, Poissons, Tuniciers, Mollusques, Vers, Vermidiens, Échinodermes, Cœlentérés).

18° Le taux de la cholestérine est remarquablement fixe chez les divers représentants d'une même espèce.

19° Il existe de très grandes différences entre les diverses espèces quant à leur teneur en cholestérine ; cependant le taux de $1^{gr},4$ par kilogramme d'animal se rencontre chez des espèces extrêmement éloignées.

DEUXIÈME PARTIE

L'ABSORPTION DES GRAISSES ET LA LIPASE PANCRÉATIQUE

I. — Digestion et absorption.

1° De l'ensemble des recherches poursuivies antérieurement à notre travail sur la digestion et l'absorption des graisses, il résulte que :

a. Aucune preuve péremptoire n'a été fournie d'une transformation des graisses dans l'estomac par l'action d'une gastrolipase autonome ;

b. A l'état normal, l'intestin intervient faiblement par une lipase peu active ;

c. Le suc pancréatique et la bile sont les véritables agents qui conditionnent l'absorption des graisses : le suc pancréatique par son double pouvoir d'émulsion et de saponification, la bile par sa double propriété d'accélérer l'action saponifiante du suc pancréatique et de dissoudre les produits formés.

La question restant alors posée est celle de l'importance quantitative à accorder à la saponification.

2° Dans la série des triglycérides d'acides gras saturés — $C^nH^{2n}O^2$ — la labilité vis-à-vis de l'action saponifiante du suc pancréatique augmente régulièrement de la triacétine à la trilaurine pour diminuer rapidement ensuite. La tripalmi-

tine et la tristéarine sont difficilement saponifiées par le suc pancréatique.

3° Le suc pancréatique saponifie beaucoup plus rapidement la trioléine que le triglycéride d'acide gras saturé à même nombre d'atomes de carbone, la tristéarine.

4° Les huiles naturelles étudiées (noix, olive, amande douce, œillette) ne présentent que de faibles différences quant à leur manière de se comporter vis-à-vis de la lipase pancréatique ; toutefois l'huile de noix, dont l'indice d'iode est le plus élevé, est toujours la plus facilement attaquée.

5° Les graisses naturelles étudiées (Homme, Oie, Poulet, Veau, Mouton, Porc, beurre) présentent entre elles de grandes différences quant à leur manière de se comporter vis-à-vis de la lipase pancréatique. Celles à indice d'iode élevé (Homme, Oie, Poulet) sont beaucoup plus facilement attaquées que celles à indice d'iode faible (Mouton, Veau, Porc).

6° Les graisses végétales étudiées (huile de laurier, huile de noix de coco, huile de Palme, beurre de cacao) se différencient aussi très nettement quant à leur manière de se comporter vis-à-vis de la lipase pancréatique. L'huile de laurier, essentiellement constituée de trilaurine et de trioléine, est beaucoup plus facilement attaquée que le beurre de cacao, riche en glycérides d'acides gras saturés élevés.

Les différences de labilité observées entre les diverses graisses végétales persistent lorsque l'action du suc s'exerce à des températures telles que : ou bien toutes soient liquides, ou toutes solides, ou les unes liquides et les autres solides.

7° De l'ensemble des faits observés, il paraît résulter que :

a. La facilité d'attaque d'un corps gras par le suc pancréatique est sous la dépendance directe de sa constitution et non de son point de fusion ;

b. Une matière grasse naturelle, constituée surtout par des glycérides d'acides gras saturés, est d'autant plus facilement saponifiée qu'elle est plus riche en trilaurine ou en glycérides très voisins ;

c. Une matière grasse naturelle constituée surtout par des glycérides à poids moléculaires élevés, — en bref, tripalmitine,

tristéarine, trioléine, — est d'autant plus facilement saponifiée qu'elle est plus riche en trioléine.

8° Après l'ingestion de corps gras, la teneur du sang en acides gras chez le Chien s'élève progressivement jusqu'à la sixième heure qui suit le repas pour redescendre ensuite vers sa valeur initiale, qu'elle atteint après des temps différents suivant les quantités ingérées, mais qui dépassent rarement vingt-quatre heures (confirmé par Bloor).

9° Lors de l'ingestion par un même animal d'une même quantité de diverses graisses végétales, l'augmentation du taux des acides gras du sang, à la fin de la sixième heure qui suit le repas, est toujours beaucoup plus élevée dans le cas de l'huile de noix de coco que dans celui du beurre de cacao.

10° Lors de l'ingestion par un même animal d'une même quantité de diverses graisses animales, l'augmentation du taux des acides gras du sang à la fin de la sixième heure qui suit le repas est toujours beaucoup plus élevée pour la graisse d'Oie que pour la graisse de Mouton, plus élevée pour la graisse de Mouton que pour la graisse de Porc.

11° L'ordre suivant lequel se classent les graisses étudiées d'après l'augmentation des acides gras qu'elles provoquent dans le sang au cours de leur absorption est exactement le même que celui de leur résistance vis-à-vis de l'action saponifiante du suc pancréatique *in vitro*.

L'ensemble de ces faits, rapproché des observations de Levites sur le dédoublement des corps gras dans l'intestin, nous paraît indiquer que la saponification des graisses est une opération primitive nécessaire pour l'absorption de celles de ces substances qui ne sont pas immédiatement solubles dans la bile.

II. — La lipase du suc pancréatique.

12° Au cours de sécrétions prolongées, le suc pancréatique ne reste pas quantitativement constant ; l'alcalinité et le pouvoir saponifiant baissent notablement (confirmé par Lalou).

13° La vitesse de saponification de la triacétine croît avec la concentration du ferment ; l'immobilisation progressive du ferment par l'acide acétique formé s'oppose à l'établisse-

ment de toute relation numérique entre la vitesse d'hydrolyse et la concentration du ferment.

14° La vitesse de saponification de l'acétate de méthyle varie proportionnellement à la concentration de ce corps, fait qui rapproche l'action catalytique de la lipase de celle des acides et l'éloigne de celle de la plupart des diastases connues.

Lors de l'action sur l'acétate de méthyle d'un mélange de suc et de sels biliaires, la réaction s'arrête pour une concentration déterminée en acide acétique, quelle que soit la concentration du zymolyte. Cette dérogation apparente à la loi des masses est due à la précipitation du ferment par l'acide formé.

15° Chauffé pendant cinq minutes à 65°, — parfois à 60°, — le suc pancréatique perd tout pouvoir saponifiant ; ce pouvoir est très nettement affaibli par un chauffage de dix minutes à 45° (confirmé par Visco, Mellanby et Wooley).

La présence de sels biliaires accentue la sensibilité au chauffage. La lipase agit encore, quoique faiblement, à 0° ; elle n'agit plus à 54°. Sa température optimale est voisine de 40°.

Les variations de température se traduisent pas des variations de vitesse à peu près identiques, quel que soit l'état physique du zymolyte : solution comme la triacétine ou le butyrate d'éthyle, émulsion comme l'huile.

16° La lipase peut agir en milieu neutre, faiblement acide ou alcalin.

Après neutralisation puis réalcalinisation du suc, la lipase continue à agir très énergiquement ; dans ces conditions, l'optimum d'activité s'observe pour une concentration en soude voisine de N/150.

L'action favorable de l'alcalinité n'a pas pour cause une amélioration de la qualité des émulsions.

17° Au cours de la saponification d'un triglycéride, les produits intermédiaires formés, — di et monoglycérides, — sont de plus en plus résistants à l'action du suc.

L'adjonction, à un mélange d'huile et de suc, de savons et surtout d'acides gras, diminue notablement la vitesse de la réaction.

L'adjonction de glycérine accélère notablement la vitesse de la réaction. Cette accélération est la conséquence d'un mélange plus intime du ferment et de la substance à saponifier grâce à la viscosité de la glycérine.

18° Le suc pancréatique est naturellement actif sur les graisses. La dialyse contre l'eau distillée, les solutions de chlorure de sodium et de carbonate de soude lui font perdre très rapidement cette activité ; il y a vraisemblablement fixation de la lipase par la membrane dialysante.

Les chlorure, bromure, iodure et fluorure de sodium accélèrent l'action de la lipase jusqu'à une concentration déterminée et l'inhibent ensuite pour des concentrations plus élevées. Chaque sel présente un optimum de concentration. La concentration optimum est d'autant plus faible qu'on passe du chlorure au bromure, du bromure à l'iodure, de l'iodure au fluorure (confirmé par PEKELHARING).

Pour le chlorure de sodium, la concentration optimum varie, suivant les sucs, entre N/15 et N/3 ; elle est donc de l'ordre de celle qui peut être réalisée dans l'intestin par neutralisation du chyme acide.

Les chlorures de magnésium, de baryum et de calcium n'exercent qu'une action activante très médiocre ; ils manifestent, par contre, des propriétés inhibitrices très nettes.

L'action accélérante ne s'observe pas avec les substances solubles ; elle est affaiblie dans le cas des substances émulsionnées lorsqu'on améliore le contact entre le ferment et la substance à saponifier par une agitation constante ; elle est visible dans la digestion des graisses solides. L'action inhibitrice est manifeste dans tous les cas. Ces observations tendent à montrer que les actions exercées par les sels ne peuvent être réduites à de simples interventions dans la liaison de la substance à dédoubler avec la solution diastasique.

19° Lorsqu'on fait apparaître la trypsine du suc pancréatique par adjonction de kinase et qu'on conserve seul le suc ainsi activé, on voit disparaître peu à peu les trois ferments : amylase, lipase, trypsine.

La lipase est particulièrement sensible et disparait en quelques heures (confirmé par MELLANBY et WOOLEY).

Si le suc actif exerce son action sur de l'ovalbumine coagulée, la disparition de la lipase est considérablement ralentie (confirmé par MELLANBY et WOOLEY).

20° La bile doit l'action activante qu'elle exerce sur les propriétés saponifiantes du suc pancréatique à la présence des sels biliaires ; lécithine et cholestérine ne sont pour rien dans ce phénomène.

L'activation de la lipase par les sels biliaires est beaucoup moins importante dans la saponification des graisses naturelles que dans celle de certains éthers, — butyrate d'éthyle, — sur lesquels le suc n'exerce à lui seul qu'une action presque nulle. L'étude des variations d'intensité des propriétés saponifiantes du suc lors de l'adjonction de quantités croissantes de sels biliaires montre qu'il existe pour ces corps un seuil de concentration et non un optimum.

La lipase se détruit beaucoup plus rapidement en présence de sels biliaires que lorsqu'elle est conservée seule.

21° Les propriétés saponifiantes exercées par le suc sur un grand nombre de corps ne se laissent pas répartir dans trois groupes d'actions distinctes, susceptibles d'être rationnellement rapportées à trois ferments différents : lipase, éthérase, phénolase.

L'action de la température, celle des électrolytes, celle des sels biliaires tendent toutes à montrer que le suc pancréatique contient un seul agent catalytique de la fonction éther.

22° L'étude comparée de la saponification des éthers éthyliques d'acides gras saturés montre que :

a. HCl agit de moins en moins énergiquement au fur et à mesure de l'élévation du poids moléculaire ;

b. L'extrait hépatique agit à peu près également jusqu'au terme en C^4 et voit l'intensité de son action décroître rapidement ensuite ;

c. Le suc pancréatique agit de plus en plus facilement jusqu'au terme en C^4 ou C^5, de moins en moins ensuite.

23° L'étude comparée de la saponification des éthers éthyliques d'acides gras saturés montre que :

a. HCl agit à peu près également sur les deux premiers termes de la série et de moins en moins ensuite ;

b. L'action du suc pancréatique croît jusqu'à l'éther glutarique et décroît rapidement ensuite.

24° L'étude comparée de la saponification des éthers d'acides normaux et d'isoacides correspondants montre que :

a. HCl dédouble plus rapidement l'éther isobutyrique que l'éther butyrique, moins rapidement l'éther isosuccinique que l'éther succinique ;

b. L'extrait hépatique ne différencie pas les deux catégories de corps ;

c. Le suc pancréatique qui dédouble fort bien les éthers d'acides normaux attaque à peine les éthers d'isoacides.

25° L'étude comparée de la saponification des éthers, ou des glycérides, d'acides saturés et d'acides non saturés à même nombre d'atomes de carbone montre que :

a. L'éther crotonique, — dont l'acide contient une liaison double, — est beaucoup moins attaqué par le suc pancréatique que le composé correspondant à acide saturé, l'éther butyrique ;

b. La trioléine, — glycéride à acide non saturé, — est beaucoup mieux attaquée que le composé correspondant à acide saturé, la tristéarine.

26° L'étude comparée des éthers éthyliques d'acides hydroxylés et celle des éthers d'acides saturés correspondants ne contenant pas de groupement OH montre que :

a. HCl dédouble plus facilement les éthers d'acides hydroxylés que les correspondants ne contenant pas de groupement OH ;

b. Le suc pancréatique et l'extrait hépatique attaquent beaucoup plus difficilement les éthers d'acides hydroxylés.

27° L'éther diacétique, dont le radical acide renferme une fonction cétone, est beaucoup moins attaqué par le suc pancréatique que le composé correspondant, — éther butyrique, — ne contenant pas ce groupement.

28° Les éthers dont l'acide contient des éléments minéraux sont moins attaqués, aussi bien dans la catalyse par l'acide que dans celle par le suc pancréatique, que les composés correspondants n'en contenant pas. Dans une série telle que :

éthers acétique, monochloracétique, dichloracétique, trichloracétique, la labilité vis-à-vis des deux catalyseurs décroît régulièrement.

29° Les éthers d'acides aromatiques sont très faiblement attaqués par le suc pancréatique, un peu plus énergiquement par l'extrait hépatique.

30° L'étude comparée de la saponification des éthers acétiques d'alcools gras saturés à poids moléculaire croissant montre que :

a. HCl agit à peu près également sur les deux premiers termes de la série, de moins en moins ensuite ;

b. L'action du suc pancréatique croît jusqu'au terme en C^4 et décroît très rapidement ensuite.

31° L'étude comparée des acétates d'alcools normaux et d'isoalcools montre que ces derniers sont moins attaqués par le suc pancréatique ; l'extrait hépatique différencie peu ces deux catégories de corps.

32° L'étude comparée de la saponification de l'acétate de méthyle, du glycol diacétique, de la triacétine, montre que :

a. HCl attaque beaucoup moins le glycol diacétique que l'acétate de méthyle, beaucoup moins la triacétine que le glycol diacétique ;

b. Le suc pancréatique au contraire hydrolyse beaucoup plus facilement la triacétine que le glycol diacétique et plus facilement ce dernier que l'acétate de méthyle.

33° Les acétates d'alcools aromatiques sont nettement attaqués et par le suc pancréatique et par l'extrait hépatique.

34° De l'ensemble des faits ci-dessus énoncés (conclusions 22 à 33), il résulte que la lipase du suc pancréatique peut être caractérisée par :

a. Son aptitude à dédoubler plus facilement les glycérides que les éthers ;

b. Son inaptitude presque absolue à dédoubler les éthers d'isoacides ;

c. Le fait qu'en présence d'une série de corps à poids moléculaires croissants sa puissance s'accroît d'abord et décroît ensuite.

35° Les variations de constitution des radicaux des hydrolytes influent tout aussi bien, — quoique pas toujours dans le même sens, — sur l'hydrolyse exercée par un agent catalytique banal tel que HCl que sur celle exercée par un catalyseur biologique tel que la lipase pancréatique.

TROISIÈME PARTIE

LE MOUVEMENT DES GRAISSES
LES LIPOÏDES DU SANG

1° La teneur du sang en lipoïdes totaux, — totalité des acides gras et de la cholestérine, — est très différente chez les divers sujets normaux d'une même espèce (Chien); les valeurs observées varient du simple au double.

2° Le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ présente de grandes différences chez les divers sujets normaux d'une même espèce (Chien); les valeurs observées varient du simple au double.

3° Un même animal maintient remarquablement constant pendant un temps prolongé :

a. La teneur de son sang en lipoïdes totaux : *indice lipémique* ;

b. Le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ de ses lipoïdes sanguins : *coefficient lipémique.*

Il existe donc chez un animal normal une *constante lipémique* (confirmé par Bloor, retrouvé par Bang). Cette constante est définie par les deux valeurs : indice lipémique et coefficient lipémique.

4° La constante lipémique présente une fixité de même ordre que la constante glycémique ; une telle constante nécessite l'existence de mécanismes régulateurs.

5° Au cours de l'absorption des graisses, on observe une

augmentation plus ou moins importante du taux des acides gras du sang, augmentation qui atteint son maximum six heures environ après le repas (confirmé par BLOOR).

6° Au cours de l'absorption des graisses, on observe également un accroissement du taux de la cholestérine du sang, insuffisant pour maintenir constant le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ dès que l'augmentation des acides gras est un peu élevée.

7° Au cours de l'inanition prolongée jusqu'à la mort, on peut observer, quant à la teneur du sang en acides gras : soit de l'hyperlipémie, soit de l'hypolipémie, soit un maintien sensiblement constant du taux des acides gras (confirmé par BLOOR, retrouvé par BANG).

L'hyperlipémie n'est donc nullement la règle, comme semblent l'admettre la plupart des traités classiques.

Il est vraisemblable que ces différences de réaction sont conditionnées par l'état nutritif initial des sujets étudiés (hypothèse reprise par BLOOR, puis BANG).

8° Au cours de l'inanition, les variations de la cholestérine suivent celles des acides gras, mais le rapport entre les quantités de ces deux corps ne reste nullement constant.

9° L'administration de phlorizine ne provoque aucun enrichissement des graisses du foie chez un animal ayant subi une inanition prolongée et dont la réserve grasse musculaire est disparue (confirmation de ROSENFELD).

10° L'administration de phlorizine provoque régulièrement, — sauf une exception, — un accroissement sensible du taux des acides gras du sang ; les variations de la cholestérine ne suivent pas les variations des acides gras.

11° De l'ensemble des faits observés au cours de l'absorption des graisses, de l'inanition, de l'intoxication phlorizinique, il ressort que : lorsque le sang est envahi par des quantités de graisses supplémentaires lui venant soit du dehors (absorption), soit des dépôts (inanition, phlorizine), l'organisme ne s'efforce pas de maintenir constant le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ par un apport de cholestérine. Le seul mécanisme régulateur qui intervient a pour résultat de débarrasser le sang

des quantités anormales de corps gras qui y circulent.

12° Au cours de saignées extrêmement abondantes et très fréquemment répétées, on observe que le sang total :

a. Augmente notablement sa teneur en eau ;

b. Maintient sensiblement constante sa concentration en acides gras totaux et en cholestérine ;

c. Présente une augmentation notable de la proportion des acides gras, importante de la proportion de cholestérine par rapport à la totalité des éléments solides du sang.

13° A la suite de saignées abondantes et répétées, les globules sanguins présentent une élévation notable du taux de leurs acides gras, très importante du taux de leur cholestérine.

14° Au cours de saignées abondantes et répétées, on observe que le sérum tend à maintenir constants sa teneur en lipoïdes totaux et le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$

15° A la suite de saignées abondantes et répétées, on n'observe aucune modification significative du taux des acides gras et de la cholestérine du foie et de la rate. Par contre, les capsules surrénales, qui présentent une teneur normale en acides gras, contiennent une proportion de cholestérine quatre fois plus faible environ que chez l'animal normal.

16° De l'ensemble des faits observés au cours et à la suite de saignées abondantes et répétées paraît se dégager le fait que, lorsque le sang est privé de ses lipoïdes propres, il existe un mécanisme régulateur qui tend à les lui rendre très rapidement et à maintenir constants l'indice et le coefficient du sérum.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

A

1. Abderhalden (E.) et Fischer (E.). — Ueber das Verhalten verschiedener Polypeptide gegen Pankreassaft und Magensaft (*Zeitschr. für physiol. Chem.*, 1905, XLVI, 52-82).
2. — — Ueber das Verhalten einiger Polypeptide gegen Pankreassaft (*Zeitschr. für physiol. Chem.*, 1907, LI, 264-268).
3. Abelmann. — Ueber die Ausnutzung der Nährstoffe nach Pankreas extirpation (Thèse Dorpat, 1890).
4. Adamoff (V.). — Ein Beitrag zur Physiologie des Glykogens (*Zeitschr. für Biol.*, 1905, XLVI, 281-301).
5. Albu. — Zur Physiologie und Pathologie der Gallensekretion (*Berl. klin. Woch.*, 1900, 866-869 et 891-894).
6. Altmann (R.). — Ueber Fettumsetzungen im Organismus (*Arch. für Anat. und Physiol.*, 1889, Anat. Abth. Supp., Bd. LXXXVI-CIV).
7. Amberg (C.) et Lœvenhart (A.-S.). — Further observations on the inhibiting effect of fluorides on the action of lipase, together with a method for the detection of fluorides in food products (*Journ. of biol. Chem.*, 1908, IV, 149-164).
8. Argyris (A.) et Frank (O.). — Die Resorption der Monoglyzeride der höheren Fettsäuren (*Zeitschr. für Biol.*, 1912, LIX, 143-164).
9. Armstrong (H.-E.). — Studies on enzyme action. Lipase (*Proceed. Roy. Soc.*, série B, 1905, LXXVI, 606-609).
10. — et Ormerod (E.). — Studies on enzyme action. Lipase (*Proceed. Roy. Soc.*, série B, 1906, LXXVIII, 376-385).
11. Arthus (M.) et Pagès (C.). — Nouvelle théorie chimique de la coagulation du sang (*Arch. physiol. norm. et path.*, 1890, 5e série, II, 739-746).
12. — — Recherches sur l'action du lab et la coagulation du lait dans l'estomac et ailleurs (*Arch. physiol. norm. et path.*, 1890, 5e série, II, 331-339).
13. Athanasiu (J.). — Die Erzeugung von Fett im thierischen Körper unter dem Einfluss von Phosphor (*Pflüg. Arch.*, 1899, LXXIV, 511-560).

B

14. Babkine (B.-P.). — L'influence des savons sur la sécrétion du pancréas (*Arch. des sc. biol. de Saint-Pétersbourg*, 1905, XI, 209-247).
15. Bang (I.). — Ueber Lipämie (*B. Z.*, 1918, XC, 383-387; XCI, 104-110, 111-121, 224-234).

16. Bang (I.). — Ueber Cholesterinämie (*B. Z.*, 1918, XCI, 122-125).
17. Baumert (G.) et Falk (Fr.). — Ein Beitrag zur Kenntniss der Veränderung der Butter durch Fettfütterung (*Zeitschr. für Unters. der Nahrungs-und Genussmittel*, 1898, I, 665-678).
18. Bayliss (W.) et Starling (E.-H.). — The proteolytic activities of the pancreatic juice (*Journ. of physiol.*, 1903, XXX, 61-83).
19. Bénech (E.) et Guyot (L.). — Action de l'extrait glycériné de la muqueuse de l'estomac du Cheval sur la monobutyrine (*C. R. Soc. biol.*, 1903, LV, 994-996).
20. — — Action du liquide gastrique sur la monobutyrine (*C. R. Soc. biol.*, 1903, LV, 719-721).
21. — — Propriétés de la lipase gastrique (*C. R. Soc. biol.*, 1903, LV, 721-722).
22. Bérard et Colin. — Mémoire sur l'extirpation du pancréas (*Bull. Acad. méd.*, 1856-1857, XXII, 1049-1061).
23. — — Mémoire sur l'extirpation du pancréas (*Bull. Acad. méd.*, 1857-1858, XXIII, 250-264).
24. Berczeller (C.). — Ueber die Löslichkeit der Pankreaslipase (*B. Z.*, 1911, XXXIV, 170-175).
25. — Ueber die lipolytische Wirkung (*B. Z.*, 1912, XLIV, 185-200).
26. Bernard (Cl.). — Mémoire sur le pancréas et sur le rôle du suc pancréatique dans les sucs digestifs, particulièrement dans la digestion des matières grasses (Paris, J.-B. Baillière, 1856).
27. Berthelot (M.). — Action du suc pancréatique sur la monobutyrine et sur les corps gras neutres (*Ann. de chim. et de phys.*, 1851, LI, 272).
28. Bertrand (G.). — Sur l'intervention du manganèse dans les oxydations provoquées par la laccase (*C. R. Acad. Sc.*, 1897, CXXIV, 1032-1035 et 1355-1358).
29. — et Mallèvre (P.). — Sur la pectase et sur la fermentation pectique (*C. R. Acad. Sc.*, 1894, CXIX, 1012-1014).
30. Bidder et Schmidt. — Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel (Leipzig, 1852).
31. Bierry (H.). — Recherches sur les diastases qui concourent à la digestion des hydrates de carbone (Thèse Faculté Sciences, Paris, 1911).
32. — Sur l'action de l'amylase du suc pancréatique et son activation par le suc gastrique. (*C. R. Acad. Sc.*, 1908, CXLVI, 417).
33. — Giaja (J.) et Henri (V.). — Inactivité amylolytique du suc pancréatique dialysé [*C. R. Soc. biol.*, 1906, LVIII (1), 479].
34. — et Gruzewska (Z.). — Nouvelle méthode de dosage du glycogène dans le foie (*C. R. Acad. sc.*, 1912, CLV, 1559-1561).
35. — et Terroine (E.). — Sur l'amylase et la maltase du suc pancréatique de sécrétine (*C. R. Soc. biol.*, 1905, LVII, t. II, 257).
36. — — Le suc pancréatique de sécrétine contient-il de la maltase ? (*C. R. Soc. biol.*, 1905, LVII, 869).
37. Bleibtreu (M.). — Fettmast und Respiratquotient (*Pflüg. Arch.*, 1901, LXXXV, 345-400).
38. Bloor (W.-R.). — On fat absorption (*Journ. of biol. Chem.*, 1912, XI, 429-434).
39. — Absorption of fat-like substances other than fats (*Journ. of biol. Chem.*, 1913, XV, 105-117).
40. — Studies on blood fat. — I. Variations in the fat content of the blood under approximately normal condition (*Journ. of biol. Chem.*, 1914, XIX, 1-24).

41. Bloor (W.-R.). — Studies on blood fat. — II. Fat absorption and the blood lipoids (*Journ. of biol. Chem.*, 1915, XXIII, 317-326).
42. Bogdanow. — Ueber die Fette des Fleisches (*Pflüg. Arch.*, 1896, LXV, 84, et 1897, LXVIII, 408).
43. Boghtlingk (R.-R.). — Sur le changement dans la composition chimique de l'organisme dans l'inanition (en russe) (*Arch. des sc. biol. de Saint-Pétersbourg*, 1896, V, 387-408).
44. Boldyreff (W.). — Ueber den Ubergang der naturlichen Mischung des Pankreas, des Darmsaftes und der Galle in dem Magen (*Centralbl. für Physiol.*, 1904, XVIII, 457).
45. — Einige neue Zeiten der Tätigkeit der Pankreas (*Ergebnisse der Physiol.*, 1911, XI, 127-217).
46. — Ueber das Fettferment im Darmsaft (*Russki Vratch*, 1903, n° 22).
47. — Das fettspattende Ferment des Darmsaftes (*Centralbl. für Physiol.*, 1904, XVIII).
48. — Die Lipase der Darmsaftes und ihre Charakteristik (*Zeitschr. für physiol. Chemie*, 1907, L, 394-412).
49. Bonniger. — Ueber die Methode der Fettbestimmung in Blut und den Fettgehalt des menschlichen Blutes (*Zeitschr. für klin. Medizin*, 1901, XLII, 64-71).
50. Bottazzi (F.). — Das Cytoplasma und die Körpersäfte (in *Handbuch der vergleichende Physiol.*, Gust. Fischer, Iéna, 1911).
51. Boycott (A.-E.) et Damant (G.-C.-C.). — A note on the total fat of rats, guinea-pigs and mice (*Journ. of physiol.*, 1908, XXXVII, 25-26).
52. Bradley (H.-C.). — Human pancreatic juice (*Journ. of biol. Chem.*, 1909, VI, 133-172).
53. — Some lipase reactions (*Journ. of biol. Chem.*, 1910, VIII, 251-264).
54. Brugsch (Th.). — Der Einfluss des Pankreassaftes und der Galle auf die Darmverdauung (*Zeitschr. für klin. Medizin*, 1906, LVIII, 518-574).
55. Bruno (G.-G.). — L'excitabilité spécifique de la muqueuse du tube digestif. La bile comme agent digestif (*Arch. des sc. biol. de Saint-Pétersbourg*, 1899, VII, 87-142).
56. Buchner (E.), Buchner (H.) et Hahn (M.). — Die Zymasegärung (R. Oldenburg, Munchen, 1903).
57. Bunge. — Lehrbuch der Physiologie der Menschen, IV Auflage, 1898, 390 (Vogel, Leipzig).
58. Burkhardt (G.). — Ueber die Leistungen verlagerter Pankreasstücke für die Austnuzung der Nahrung im Darme (Inaug. Dissert., Med. Fak. Greisswald, 1908).

C

59. Carnot (P.) et Deflandre. — La fonction adipopexique du foie dans ses rapports avec la nature des graisses ingérées (*C. R. Soc. biol.*, 1902, LIV, 1514-1516).
60. Carrel (A.), Meyer (E.) et Levene (I.). — The influence of the gastro-intestinal tract of the character of nitrogen metabolism. — III. The excision of the stomach (*Am. Journ. of physiol.*, 1910, XXVI, 369-380).
61. Carvalho (J.) et Pachon (V.). — Recherches sur la digestion chez un Chien sans estomac (*Arch. physiol. norm. et path.*, 1894, 5e série, VI, 106-112).

62. Cash. — Ueber den Anteil des Magens und des Pankreas an der Verdauung der Fette [*Arch. für (Anat. und) Physiol.*, 1880, 323-333].
63. Caspari (W.) et Winternitz (H.). — Ist der Uebergang von Nahrungsfett in die Milch durch die winternitzsche Jodfettfütterung nachweisbar (*Zeitschr. für Biol.*, 1907, XLIX, 558-561).
64. Chanoz (M.) et Doyon (M.). — Contribution à l'étude physiologique de l'éther amyl-salicylique (*C. R. Soc. biol.*, 1900, LII, 716).
65. Clark (E.-D.) et Almy (L.-H.). — A chemical study of food fish. The analysis of twenty common food fishes with especial reference to a seasonal variation in composition (*Journ. of biol. Chem.*, 1918, XXXIII, 483-498).
66. Cole (S.). — Contributions to our knowledge of the actionof enzymes. — I. The influence of electrolytes on the action of amylolytic ferments. — II. The influence of electrolytes on the action of invertin (*Journ. of physiol.*, 1903, XXX, 202-220 et 281-289).
67. Colin. — De la digestion et de l'absorption des matières grasses sans le concours du fluide pancréatique (*Bull. Acad. méd.*, 1856-1857, XXII, 659-669).
68. Connstein (W.). — Zur Lehre von der Fettresorption [*Arch. für (Anat. und) Physiol.*, 1899, 30-32].
69. Contejean (Ch.). — Sur la digestion gastrique de la graisse (*Arch. physiol. norm. et path.*, 1894, XXVI, 125-134).
70. Cunningham (R.-H.). — Absorption of fat after ligature of the biliary and pancreatic ducts (*Journ. of physiol.*, 1898, XXIII, 209-216).

D

71. Daddi. — Sulle modificazioni del peso dell' estratto etereo del sangue duranti il digiuno di lunga durata (*Lo sperimentale*, 1898, LII, 43-49).
72. Dagaew (W.-F.). — Die Folgen einer partiellen und totalen Entfernung des Magens (*Zeitschr. für physiol. Chem.*, 1911, LXXIV, 330-349).
73. Dakin (H.-D.). — The hydrolysis of optically inactive esters by means of enzymes. — I. The action of Lipase upon esters of mandelic acid. The resolution of inactive mandelic acid (*Journ. of physiol.*, 1904, XXX, 253-263).
74. — The fractional hydrolysis of optically inactive esters by lipase (*Journ. of physiol.*, 1905, XXXII, 199-206).
75. Dastre (A.). — Recherches sur la bile (*Arch. physiol. norm. et path.*, 1890, 5e série, II, 315-330).
76. — Contribution à l'étude de la digestion des graisses (*Arch. physiol. norm. et path.*, 1891, 5e série, III, 186-197).
77. — et Stassano (H.). — Sur la question de savoir s'il y a pour le mélange pancréatique actif un optimum ou un seuil (*C. R. Soc. biol.*, 1903, LV, 317-319).
78. — — Les facteurs de la digestion pancréatique. Suc pancréatique, kinase et trypsine, antikinase (*Arch. int. physiol.*, 1904, I, 86-117).
79. Davidsohn (H.). — Beitrag zum Studium der Magenlipase (*B. Z.*, 1912, XLV, 284-302).
80. Delezenne (C.). — Activation du suc pancréatique par les sels de calcium (*C. R. Soc. biol.*, 1905, LVII, II, 476).
81. — et Frouin (A.). — La sécrétion physiologique du pan-

créas ne possède pas d'action digestive propre vis-à-vis de l'albumine (*C. R. Soc. biol.*, 1902, LIV, 691).

82. Dietz (W.). — Ueber eine umkehrbare Fermentreaktion im heterogenen System. Esterbildung und Esterverseifung (*Zeitschr. für physiol. Chem.*, 1907, LII, 279-325).

83. Donath (H.). — Ueber Aktivierung und Reaktivierung des Pankreassteapsins. Ein Beitrag zur Frage der complexen Natur der Fermente (*Hofm. Beitr.*, 1907, X, 390-410).

84. Dorée (Ch.). — The occurence and distribution of cholesterol and allied bodies in the animal kingdom (*Bioch. Journ.*, 1909, IV, 72-106).

85. Dormeyer (C.). — Die quantitative Bestimmung von Fetten, Seifen und Fettsäure im thierischen Organismus (*Arch. für d. ges. Physiol.*, 1896, LXV, 90-108).

E

86. Eberle. — Physiologie die Verdauung auf naturliche und künstliche Wege, Wurzburg, 1834.

87. Ellis (G.-V.) et Gardner (J.-A.). — The origin and destiny of cholesterol in the animal organism. — Part IV. The cholesterol content of eggs and chicks (*Proceed. of Roy. Soc.*, série B, 1909, LXXXI, 129-132).

88. — — On the cholesterol content of the tissues, other than liver, of rabbits under various diets and during inanition (*Proceed. of Roy. Soc.*, série B, 1912, LXXXV, 385-393).

89. — — Cholesterol contents of the liver of rabbits under various diets and inanition. Part VIII (*Proceed. of roy. Soc.*, 1912, LXXXIV, 461-470).

90. Engel (H.). — Ueber das Zeit und Fermentgesetz des Pankreassteapsins (*Hofm. Beitr.*, 1905, VII, 77-88).

91. Engelhardt. — Untersuchungen über den Fettgehalt des menschlichen Blutes (*Deut. Arch. für klin. Mediz.*, 1901, LXX, 182-189).

92. Escherich. — Die Darmbacterien des Säuglings, 1886, cité, d'après Connstein [*Ergebnisse der Biochemie*, III (1), 194-232].

F

93. Fage (L.) et Legendre (R.). — Teneur des Sardines en eau et en matières grasses (*C. R. Soc. biol.*, 1914, LXXVI, 283-287).

94. Falck (A.). — Der inanitielle Stoffwechsel und seine Bedeutung für Pharmakologie und Toxikologie (*Arch. für exp. Path. u. Pharmak.*, 1877, VII, 369-420).

95. Falk (I.-C.). — The influence of certain salts on enzyme action (*Journ., of biol. Chem.*, 1918, XXXVI, 229-247).

96. Falloise (A.). — La digestion des graisses dans l'estomac (*Arch. int. physiol.*, 1907, IV, 87-93).

97. — Origine de la lipase gastrique (*Arch. int. physiol.*, 1906, III, 396-407).

98. — A propos de la lipase gastrique (*Arch. int. physiol.*, 1907, IV, 405-409).

99. Faure-Frémiet (E.), Mayer (A.) et Schæffer (G.). — Microchimie des éléments mitochondriaux du myocarde (*C. R. Assoc. des anat.*, 1910, XII, 70-75).

100. Fekete (A.). — Ueber die Fettresorption (*Pflügg. Arch.*, 1911, CXXXIX, 211-233).

101. Fleckseder (R.). — Ueber die Rolle des Pankreas bei der Resorption der Nahrungsstöffe aus dem Darme (*Arch. für exp. Path. und Pharmak.*, 1908, LIX, 407-419).
102. Foa (C.). — La réaction de l'urine et du suc pancréatique étudiée par la méthode électrométrique (*C. R. Soc. biol.*, 1905, LVII, I, 867).
— Quelques corrections à mes notes précédentes sur la réaction des liquides de l'organisme étudiée par la méthode électrométrique (*C. R. Soc. biol.*, 1905, LVII, II, 185).
103. Forster. — Art des Fettansatzes (*Zeitschr. für Biol.*, 1876, XII, 448-463).
104. Frank (O.). — Zur Lehre von der Fettresorption (*Zeitschr. für Biol.*, 1898, XXXVI, 568).
105. Fraser et Gardner. — Cholesterol and cholesterol esters quantity in blood of rabbits on variyngs diets (*Proceed. of Roy. Soc.*, 1910, LXXXII, 559-568).
106. Freudenberg (E.). — Zur Lehre vom Fettstoffwechsel (*B. Z.*, 1912, XLV, 467-487).
107. Frerichs. — (In *Wagner's Handwörterbuch der Physiologie*, vol. III).
108. Fromme. — Ueber das fettspaltende Fermente der Magenschleimhaut (*Hofm. Beitr.*, 1905, VI, 51-77).
109. Frouin (A.). — Saponification des graisses neutres dans l'intestin isolé. Action favorisante de la bile (*C. R. Soc. biol.*, 1906, LVIII, 665).
110. Furth (O. von). — Vergleichende chemische Physiologie der niederen Tiere (Gust. Fischer, Iéna, 1903).
111. — et Schutz (J.). — Ueber die Bedeutung der Gallensäuren für die Fettverdauung (*Centralbl. für Physiol.*, 1906, XX, 47).
112. — — Ueber den Einfluss der Galle auf die fett-und eiweisspaltenden Fermente des Pankreas (*Hofm.B eitr.*, 1906, IX, 28-49).

G

113. Gallenga. — Ricerche sulla digestione dei grassi da parte dello stomacho (*Boll. d. R. Acad. di Roma*, XXX, 262).
114. Ganicke (E.). — Sur les causes physiologiques de la conservation et de la destruction des ferments du suc pancréatique (*Soc. des méd. russes de Saint-Pétersbourg*, 1900-1901).
115. Gardner (J.-A.) et Lander (P.-E.). — On the cholesterol content of the tissues of cats under various dietetic conditions and during inanition (*Bioch. Journ.*, 1913, VII, 576-587).
116. Geitel (A.-C.). — Ueber die Zersetzung der Triglyceride durch Basen, verdünnte Säuren, resp. Wasser (*Journ. für prakt. Chem.*, 1897, LV, 429-456).
117. Giaja (J.). — Étude des ferments des glucosides et des hydrates de carbone chez les Mollusques et chez les Crustacés (Thèse. Fac. Sciences, Paris, 1909).
118. Gigante (G.). — Sull'assorbimento del grasso dopo l'esclusione del secreto pancreatico dall'intestino e dopo l'estirpazione del pancreas (*Arch. d. Farm. sp.*, 1911, XI, 115-124).
119. Glæssner (K.). — Ueber menschliches Pankreassekrets (*Zeitschr. für physiol. Chem.*, 1904, XL, 465-479).
120. Gley (E.) et Lambling (E.). — Sur les conditions dans lesquelles se manifestent les propriétés antiseptiques de la bile (*Revue biologique du Nord de la France*, 1888, I, 7).
121. — — La réaction du contenu et des parois de l'intestin grêle chez l'Homme (*C. R. Soc. biol.*, 1894, XLVI, 185).

122. Grigaut. — Le cycle de la cholestérinémie (Thèse de médecine, Paris, 1913).
123. Grimbert et Lavdat (V.). — Sur le dosage des lipoïdes dans le sérum sanguin (*C. R. Acad. sc.*, 1912, CLV, 155).

H

124. Hammarsten. — Lehrbuch der physiologischen Chemie, 5e éd., 1909, p. 326.
125. Hanriot. — Sur la lipase (*Arch. physiol. norm. et path.*, 1898, 5e série, t. X, 797-806).
126. Hamsik (A.). — Reversible Wirkung der Darmlipase (*Zeitschr. für physiol. Chem.*, 1909, LIX, 1-12).
127. Harden (A.) et Young (W.-J.). — The alcoholic ferment of yeast-juice (*Proceed. Roy. Soc.*, série B, 1906, LXXVII, 405-420).
128. Harley (V.). — The normal absorption of fat and the effect of extirpation of the pancreas on it (*Journ. of physiol.*, 1895, XVIII, 1-14).
129. Hedon (E.). — Sur le rôle du suc pancréatique et de la bile dans la résorption des graisses (*Arch. physiol. norm. et path.*, 1897, 5e série, IX, 622-634).
130. — et Ville (J.). — Sur la digestion et la résorption des graisses après fistule biliaire et extirpation du pancréas (*Arch. physiol.*, 1897, 5e série, IX, 606-621).
131. Heinsheimer (Fr.). — Experimentale Untersuchungen über fermentative Fettspaltung im Magen (*Deutsch. med. Woch.*, 1906, 1194-1197).
132. Henri (V.). — Lois générales de l'action des diastases (1 vol., VIII, 129, Hermann, Paris, 1903).
133. — et Larguier des Bancels (J.). — Action de la trypsine sur la gélatine et la caséine. Théorie de l'action de la trypsine (*C. R. Soc. biol.*, 1903, LV, 866).
134. — Philoche (Ch.) et Terroine (E.). — Étude sur la loi d'action de la maltase (*C. R. Soc. biol.*, 1904, LVI, 494).
135. Henriques (V.) et Hansen (C.). — Recherches sur la formation de la graisse dans l'organisme par l'alimentation grasse intensive (*Bull. Acad. sc. et lett.*, Copenhague, 1899 ; cité d'après Rosenfeld, *Erg. d. Physiol.*, I). —
136. — et Hansen (C.). — Zur Frage die Fettresorption (*Centralbl. für Physiol.*, 1900, 313).
137. Herbst (G.). — Die Unterbindung des wirsung'schen Ganges an Kaninchen, mit Rücksicht auf die Bernard'sche Aussicht über den Zweck des pankreatischen Saftes (*Zeitschr. für rat. Mediz.*, 1853, N. F. III, 389-391).
138. Hermann et Neumann. — Ueber der Lipoidgehalt des Blutes normaler und schwangerer Frauen (*B. Z.*, 1912, XLIII, 47-55).
139. Herter (E.). — Ueber Pankreas-Sekret vom Menschen (*Zeitschr. für physiol. Chem.*, 1880, IV, 160-164).
140. Hess (O.). — Die Ausführungsgänge des Hundepancreas (*Pflüg. Arch.*, 1907, CXVIII, 536-538).
141. — Experimentelle Beiträge zur Anatomie und Pathologie des Pankreas (*Mediz. naturw. Arch.*, 1908, I, 161-176).
142. Hewlett (A.-W.). — The effect of bile upon ester-splitting action of pancreatic juice (*Bull. of John Hophins Hosp.*, 1906, XVI, 166).

143. Hjort (J.) et Lea (E.). — Report on the international Herring-Investigations during the year 1910 (*Public. de circonst. du Conseil permanent international pour l'exploration de la mer*, 1911, n° 61, cité d'après Fage et Legendre).
144. Hofmann (F.). — Der Uebergang von Nahrungsfett in die Zellen des Thierkörpers (*Zeitschr. für Biol.*, 1872, VIII, 153-181).
145. Holmberg (O.-J.). — Die Verdauung und Resorption bei Pankreasausschaltungen (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1911, LXXIV, 354-359).
146. — Weitere Untersuchungen über die Verdauung und Resorption bei Pankreassaftausschaltung (*Zeitschr. für physiol. Chem.*, 1912, LXXXI, 405-412).
147. Hoppe-Seyler. — Med. chem. Untersuchungen, Berlin, 1867.
148. Hoyer (E.). — Ueber fermentative Fettspaltung (*Zeitschr. für physiol. Chem.*, 1906, L, 414-435).
149. Hull (M.) et Keeton (R.-W.). — The existence of a gastric lipase (*Journ. of biol. Chem.*, 1917, XXXII, 127-141).

I

150. Inaba (R.). — Ueber die Zusammensetzung des Tierkörpers (*Arch. für Physiol.*, 1911, 1-8).
151. — Ueber die Fettbestimmungen der Fäces und einiger Nahrungsmittel nach der neuen Methode von Kumagawa-Suto (*B. Z.*, 1908, VIII, 348-355).
152. Inouye (Z.). — Fettverdauung im Magen (*Arch. für d. Verdauungskrank*, 1903, IX, 250-262).
153. Iscovesco. — Action de la catalase sur l'eau oxygéné à concentration croissante (*C. R. Soc. biol.*, 1906, LVIII, 277).

J

154. Jansen (B.-C.-P.). — Ueber den Fettstoffwechsel beim Fehlen des Pankreassekrets im Darmrohr (*Zeitschr. für physiol. Chem.*, 1911, LXXII, 158-166).
155. — Sul ricambio dei grassi a pancreas non segregante nell' intestino (*Arch. di Farmac. sper.*, 1912, XIII, 15-23).
156. Jordis (E.). — Kritik der Grundlagen einer Theorie der Kolloïde (*Koll. Zeitschr.*, 1907, II, 361 ; 1908, III, 13 et 153).

K

157. Kalaboukoff (L.) et Terroine (Émile-F.). — Sur l'activation des ferments par la lécithine. — I. Action de la lécithine sur la lipase pancréatique (*C. R. Soc. biol.*, 1907, LXIII, 372-374).
158. — — Action des produits de la réaction sur le dédoublement des graisses par le suc pancréatique (*C. R. Acad. sc.*, 1908, CXLVII, 712-715).
159. — — Action du suc pancréatique et des sels biliaires sur l'ovolécithine (*C. R. Soc. biol.*, 1909, LXVI, 176).
160. Kanders (F.). — Ueber den Cholesterin und Cholesterinestergehalt des Blutes verschiedene Tiere (*B. Z.*, 1913, LV, 96-100).

161. Kanitz (A.). — Beiträge zur Titration von hochmolekularen Fettsäuren (*Ber. d. deutsch. chem. Ges.*, 1903, XXXVI, 400).
162. — Beiträge zur Titration hochmolekularen Fettsäuren (*Ber. d. deutsch. chem. Ges.*, 1906, VI, 400).
163. — Ueber Pankreassteapsin und über die Reaktionsgeschwindigkeit der mittels Enzym bewirkten Fettspaltung (*Zeitschr. für physiol. Chem.*, 1906, XLVI, 482-491).
164. Kastle (J.-H.). — The influence of chemical constitution on the lipolytic hydrolysis of ethereal salts (*Publ. Health and Marine Hosp. Serv. of the U. S. Hyg. Lab.*, bull. n° 26).
165. — — et Lœvenhart (A.-S.). — Concerning lipase, the fat splitting enzyme, and the reversibility of its action (*Am. Chemic. Journ.*, 1900, XXIV, 491-525).
166. — — Concerning lipase, the fatsplitting enzyme and the reversibility of its action (*Chem. News*, 1901, LXXXIII, 64-66, 78-80, 86-88, 113-115, 126-127).
167. Klemperer (G.) et Scheurlen (E.). — Das Verhalten der Fette im Magen (*Zeitschr. für klin. Med.*, 1889, XV, 370-378).
168. Klung. — Untersuchungen aus den Gebiete der Magenverdaung (*Ungar. Arch. für Mediz.*, VI, 87).
169. Knudson (A.). — Relationship between cholesterol and cholesterol ethers in the blood during fat absorption (*Journ. of biol. Chem.*, 1917, XXXII, 337-346).
170. Korentschewsky (V.-G.). — Influence des sels biliaires et de leurs combinaisons avec l'entérokinase sur les ferments du pancréas (*Archiv. sc. biol.*, 1911, XVI, 271-278).
171. Kraus (Fr.) et Sommer (A.). — Ueber Fettwanderung bei Phosphorintoxikation (*Beitr. zur chem. Physiol. und Path.*, 1902, II, 86-93).
172. Kumagawa (M.). et Suto (K.). — Ein neues Verfahren zur quantitativen Bestimmung des Fettes und der unverseifbaren Substanzen in tierischen Material nebst der Kritik einiger gebräuchlichen Methoden (*B. Z.*, 1908, VIII, p. 212-347).
173. — et Kaneda (G.). — Zur Frage der Fettbildung aus Eiweiss im Tierkörper (*Mitt. der mediz. Fak. der kaiserl. japanisch. Univ. zu Tokio*, 1897, III, 11-73).
174. Kuttner (S.). — Ueber den Einfluss des Lecithins auf die Wirkung der Verdauungsfermente (*Zeitschr. für physiol. Chem.*, 1907, L, 472-496).

L

175. Lalou (S.). — Variations de quantité et de composition du suc pancréatique au cours de sécrétions provoquées par la sécrétine (*C. R. Acad. Sc.*, 1910, CLI, 824).
176. Lambling (E.). — Précis de biochimie (Masson, Paris, 1911).
177. Langley (J.-N.) et Edkins (J.-S.). — Pepsinogen and Pepsin (*Journ. of physiol.*, 1886, VII, 371-415).
178. Lapicque (L. et M.). — Le jeûne nocturne et la réserve de glycogène chez les petits oiseaux (*C. R. Soc. biol.*, 1911, LXX, 375-378).
179. Laqueur (E.). — Ueber das fettspaltende Ferment im Sekrete des kleinen Magens (*Hofm. Beitr.*, 1906, VIII, 281-284).
180. Larguier des Bancels (J.). — De l'influence de la macération intestinale bouillie sur l'activité de la macération pancréatique (*C. R. Soc. biol.*, 1902, LIV, 360).

181. Lattes (L.). — Ueber den Fettgehalt des Blutes des Hundes unter normalen und unter verschiedenen experimentellen Verhältnisse (*Arch. für exp. Path. u. Pharm.*, 1911, LXVI, 132-141).
182. Laudat (M), — Étude analytique des lipoïdes et des matières grasses du sérum sanguin (*Thèse pharmacie*, Paris, 1913).
183. Leathes et Meyer-Wedell. — Desaturation of fatty acids in the liver (*Journ. of physiol.*, 1909, XXXVIII, Proc. XXXVIII-XL).
184. Lebedeff (A.). — Woraus bildet sich das Fett in Fällen der akuten Fettbildung (*Pflüg. Arch.*, 1883, XXXI, 11-59).
185. Lemierre (A.), Brulé (M.), Weill (A.) et Laudat (M.). — L'examen chimique et ultramicroscopique du sang dans l'étude de l'absorption intestinale des graisses. Recherches cliniques et expérimentales sur le rôle du foie et du pancréas (*Bull. et Mém. Soc. méd. hôp.*, Paris, 1913, XXXVI, 72-79).
186. Leo (H.). — Fettbildung und Fetttransport bei Phosphorintoxication (*Zeitschr. für physiol. Chem.*, 1884, IX, 469-490).
187. Levin (I.). — Ueber den Einfluss der Galle und des Pankreassaftes auf die Fettresorption in Dünndarm (*Pflüg. Arch.*, 1896, LXIII, 171-191).
188. Levites (S.). — Ueber die Verdauung der Fette im tierischen Organismus (*Zeitschr. für physiol. Chem.*, 1906, XLIX, 273-285).
189. — Ueber die Verdauung der Fette im tierischen Organismus (*B. Z.*, 1909, XX, 220-223).
190. Lewkowitsch (I.). — Chemical technology and analysis of oils, fats and waxes, vol. I, p. 34 (Macmilan and C°, London, 1904).
191. Lintvarew (J.-S.). — Influence de différentes conditions physiologiques sur l'état et la quantité des ferments dans le suc pancréatique (en russe) (Thèse inaug., 1901, Pétersbourg).
192. Lœvenhart (A.-S.). — On the socalled coferment of lipase (*Journ. of biol. Chem.*, 1906-1907, II, 391-395).
193. — Are the animal enzymes concerned in the hydrolysis of various esters identical? (*Journ. of biol. Chem.*, 1906-1907, II, 427-460).
194. — et Peirce (G.). — The inhibiting effect of sodium fluoride on the action of lipase (*Journ. of biol. Chem.*, 1906-1907, II, 397-414).
195. — et Souder (C.-G.). — On the effect of bile upon the hydrolysis of esters by pancreatic juice (*Journ. of biol. Chem.*, 1906-1907, II, 415-426).
196. Lombroso (V.). — Sur l'absorption des graisses après l'ablation du pancréas dont les conduits ont été précédemment liés (*C. R. Soc. biol.*, 1904, LVI, I, 399).
197. — De l'absorption des graisses chez le Chien avec conduits pancréatiques liés (*C. R. Soc. biol.*, 1904, LVII, I, 396).
198. — Kann das nicht in den Darm sezernierende Pankreas auf die Nahrstoffresorption einwirken? (*Arch. für exp. Path. u. Pharmac.*, 1908, LX, 99-114).
199. — Sulla funzione del pancreas non segregente nell' intestino nell' assorbimento alimentare (*Arch. di Fisiol.*, 1910, VIII, 209-238).
200. — Contributo alla fisiologia dell' intestino. — II. Le attiva enzimatiche del secreto enterico (*Arch. di Farm. sperim.*, 1912, XIII, 4-52).
201. London (E.). — Zum Chemismus der Verdauung im tierischen Körper (*Zeitschr. für phys. Chemie*, 1907, L. 125-128).
202. — et Wersilowa (M.-A.). — Zum Chemismus der Verdauung im tierischen Körper. — XXIII. Zur Frage über die Spaltungemulgierte

Fette im Magendarmkanal des Hundes (*Zeitschr für physiol. Chem.*, 1908, LVI, 545-550).

203. LUMMERT (W.). — Beiträge zur Kenntniss der thierischen Fette (*Pflüg. Arch.*, 1898, LXXI, 176-208).

M

204. MAC GUIGAN. — The relation betwen the decomposition tension of salts and their antiferment properties (*Amer Journ. of Physiol.*, 1904, X, 444).

205. MAGENDIE. — Précis élémentaire de physiologie, t. II, 142, Paris, 1825.

206. MAGNUS (R.). — Die Wirkung synthetischer Gallensäuren auf die pankreatische Fettspaltung (*Zeitschr. für physiol. Chem.*, 1906, XLVIII, 376-379).

207. MARCET (W.). — A course of lectures on the Chemistry, Physiology and Pathology of human excrements (*The med. Times and Gaz.*, 1858, XVII, 210).

208. — On the action of bile upon fats ; with additional observations on excretion (*Proced. of roy. Soc. Bl.*, 1858, IX, 306-308).

209. MARPMANN. — Die Fettverdauung und die neuen Ersatzmitteln für Lebertran (*Münch. med. Woch.*, 1888, 485).

210. MAURIAC (P.). — Les effets de la saignée sur la cholestérinémie du Lapin (*C. R. Soc. biol.*, 1912, LXXIII, 675-677).

211. MAYER (A.) et SCHEFFER (G.). — Recherches sur la teneur des tissus en lipoïdes (*Journ. physiol. et path. gén.*, 1913, XV, 510-524).

212. — — Dosage de la cholestérine par les méthodes de Kumagawa-Suto et de Windaus combinées (*C. R. Soc. biol.*, 1912, LXXII, 362).

213. — — Constance de la concentration des organismes entiers en lipoïdes phosphorés ; concentration en lipoïdes au cours de la croissance. Application à la biométrique (*C. R. Acad. sc.*, 1914, CLIX, 102-105).

214. — — Rercherches sur les constantes cellulaires. Teneur des cellules en eau (*Journ. physiol. et path. gén.*, 1914, XVI, 1-16 et 23-38).

215. — — La composition des tissus en acides gras et en cholestérine et l'existence possible d'une constance lipocytique (*C. R. Acad. sc.*, 1913, CLVI, 487).

216. — — Rercherche sur la teneur des tissus en lipoïdes ; existence possible d'une constance lipocytique (*Journ. de phys. et path. gén.*, 1912, XV, 534-548).

217. — — Rercherches sur les variations des équilibres cellulaires. Variations de la teneur des tissus en lipoïdes et en eau au cours de l'inanition absolue (*Journ. physiol. et path. gén.*, 1914, XVI, 203-211).

218. — — Action des fixateurs chromo-osmiques sur les lipoïdes des tissus (*C. R. Soc. biol.*, 1913, LXXV, 136 et 214).

219. — — Valeur de quelques méthodes histologiques pour la fixation des corps gras (*C. R. Soc. biol.*, 1913, LXXIV, 241).

220. — — Rercherches sur la teneur des tissus en lipoïdes. — IV. Teneur en lipoïdes des globules et du sérum sanguin (*Journ. physiol. et path. gén.*, 1913, XV, 984-997).

221. — et TERROINE (E.). — Rercherches sur les savons considérés comme colloïdes. — I. Caractères colloïdaux dans la série des savons (*C. R. Soc. biol.*, 1908, LXIV, 356-358).

222. Mayer (A.) et Terroine (E.). — Recherches physico-chimiques sur les savons considérés comme colloïdes (*C. R. Acad. sc.*, 1908, CXLVI, 484-487).
223. — — Rercherches sur les complexes colloïdaux d'albuminoïdes et de lipoïdes. — I. Les lécithalbumines sont des complexes colloïdaux (*C. R. Soc. biol.*, 1907, LXII, 398).
224. Mellanby (J.) et Woolley (V.-Y.). — The ferments of the pancreas. — IV. Steapsin (*Journ. of physiol.*, 1914, XLVIII, 287-302).
225. Meyer. — Ueber Fettspaltung im Magen (*XXII Kongr. f. inn. Medizin*, 1905, 290-300).
226. Minami (D.). — Ueber die Fettspaltung des Fettspaltendes Fermentes durch Serum und Organpressäfte (*B. Z.*, 1912, XXXIX, 392-399).
227. Mœckel. — Die Gesamt gehalt und die Fettverteilung Körper eines fetten Hundes (*Pflüg. Arch.*, 1905, CVIII, 189-191).
228. Moore (B.) et Parker (W.-H.). — On the functions of the bile as a solvent (*Proced. roy Soc. B.*, 1901, LXVIII, 64-76).
229. Moore (B.) et Rockwood (D.-P.). — On the condition in which Fats are absorbeb from the intestine (*Proced. roy. Soc. B.*, 1897, LX, 438-442).
230. — — On the mode of absorption of lats (*Journ. of physiol.*, 1897, XXI, 58-84).
231. Morel (L.) et Terroine (E.-F.). — Rercherches sur la lipase pancréatique (*Journ. physiol. et pathol. gén.*, 1912, XIV, 58-73).
232. — — Action du suc pancréatique sur les éthers (*C. R. Acad. sc.*, 1909, CXLIX, 236-239).
233. — — Action du suc pancréatique sur les glycérides (*C. R. Soc. biol.*, 1909, LXVII, 272-274).
234. — — Action du suc pancréatique sur les éthers (*C. R. Soc. biol.*, 1908, LXV, 377-379).
235. — — Influence de la configuration moléculaire de quelques éthers sur leur dédoublement par le suc pancréatique (*C. R. Soc. biol.*, 1909, LXVI, 161-163).
236. — — Variations de l'alcalinité et du pouvoir lipolytique du suc pancréatique au cours de sécrétions provoquées par des injections répétées de sécrétine (*C. R. Soc. biol.*, 1909, LXVII, 36).
237. Muller (Fr.). — Untersuchung über Ikterus (*Zeitschr. für klin. Med.*, 1887, XII, 45-114).
238. Munk (I.). — Zur Lehre von der Resorption, Bildung und Ablagerung der Fette in Tierkörper (*Wirchow's Archiv*, 1894, XCV, 407-467).
239. — Ueber die Resorption von Fetten und festen Fettsäuren nach Ausschluss der Galle von Darmkanal (*Virchow's Archiv*, 1890, CXXII, 302-325).
240. — et Rosenstein. — Ueber Darmresorption, nach Beobachtungen an einer Lymph (Chylus-) fistel beim Menschen [*Arch. für* (*Anat. und*) *Phys.*, 1890, 376-379].

N

241. Neisser et Brauning. — Ueber Verdauungslipämie (*Zeitschr. exp. Path.*, 1908, IV, 747).
242. Nencki (M.). — Ueber die Spaltung der Säureester der Fettreihe und der aromatischen Verbindungen im Organismus und durch das Pancreas (*Arch. für exp. Path. und Pharmak.*, 1886, XX, 367-384).
243. Neumeister. — Lehrbuch der physiologischen Chemie, 1893, 287).

244. Nicholl (R.-H.). — The relationship between the ionic potentials of salts and their power of inhibiting lipolyse (*Journ. of biol. Chem.*, 1909, V, 453-468).

O

245. Ogata. — Die Zerlegung neutraler Fette in lebendigen Magen [*Arch. für (Anat. u.) Physiol.*, 1881, 515-518].

246. Oppenheimer (C.). — Die Fermente und ihre Wirkungen (Wogel, Leipzig, 1913).

247. — Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere (G. Fischer, Iéna).

P

248. Pekelharing. — Mittheilungen über Pepsin (*Zeitschr. für physiol. Chem.* 1902, XXXV, 8-30).

249. — Ueber den Einfluss einiger anorganischen Salze auf die Wir, kung der Pankreaslipase (*Zeitschr. für physiol. Chem.*, LXXXI,- 355-368, 1912).

250. Pesthy (St. von). — Beiträge zur Kenntniss der Fettverdauung (*B. Z.*, 1911, XXXIV, 147-169).

251. Pfeiffer (I.). — Ueber den Fettgehalt des Körpers und verschiedener Theile desselben bei mageren und fetten Tiere (*Zeitschr. für Biol.*, 1887, XXIII, 340-380).

252. Pflüger (E.). — Die Resorption der Fette vollzieht sich dadurch, dass sie in wässerige Lösung gebracht werden (*Pflüg. Arch.*, 1901, LXXXV, 1-58).

253. — Article « Glycogène » dans C. Richet, Dictionnaire de physiologie, 1907, VII, 228-499.

254. — Ueber den Einfluss einseitiges Ernährung oder Nahrungsmangels auf den Glykogengehalt des thierischen Körpers (*Pflüg. Archiv* 1907, CXIX, 117-126).

255. — Fortgesetzte Untersuchung über die in wasserlöslicher Form sich vollziehende Resorption der Fette (*Pflüg. Arch.*, 1902, LXXXVIII 299-338).

256. — Ueber die Verseifung, welche durch die Galle vermittelt wird, und die Bestimmung von Seifen neben Fettsäuren in Gallenmischungen (*Pflüg. Archiv*, 1902, XC, 1-32).

257. Philoche (Ch.). — Rercherches physico-chimiques sur l'amylase et la maltase (*Journ. de chimie physique*, 1908, VI, 212-423).

258. Polanyi (M.). — Untersuchungen über die Veränderung der physikalischen und chemischen Eigenschaften des Blutserums während des Hungerns (*B. Z.*, 1911, XXXIV, 192-210).

259. Polimanti (O.). — Ueber die Bildung von Fett im Organismus nach Phosphorvergiftung (*Pflüg. Archiv*, 1898, LXX, 349-369).

260. — Ueber den Fettgehalt und die biologische Bedeutung desselben für die Fische und ihren Aufenthaltsort (*B. Z.*, 1913, LVI, 439-445).

261. Pottevin (H.). — Sur le mécanisme des actions lipolytiques (*C. R. Acad. sc.*, 1903, CXXXVI, 767-769).

262. Pozerski (E.). — Sur la disparition de l'amylase dans les sucs pancréatiques activés par les sels de calcium [*C. R. Soc. biol.*, 1906, LVIII (I), 1068].

263. Pregl (F.). — Ueber Gewinnung, Eigenschaften und Wirkungen des Darmsaftes vom Schafe (*Pflüg. Archiv*, 1895, LXI, 359-406).

264. Profitlich. — Untersuchung über die elementare Zusammensetzung der Leber (*Pflüg. Archiv*, 1907, CXIX, 465-483).

R

265. Rachford (B.-K.). — The influence of bile on the fat-splitting properties of pancreatic juice (*Journ. of physiol.*, 1891, XII, 72-94).

266. Reicher (L.). — Ueber die Geschwindigkeit der Verseifung (*Liebigs Ann.*, 1885, CCXXVIII, 257-287 ; 1886, CCXXXII, 103-114 ; 1187, CCXXXVIII, 276-286).

267. Richet (Ch.). — Article « Foie », *in* Dictionnaire de physiologie, 1904, VI, 634-718.

268. Rochaix (P.). — Le dosage des graisses dans les matières fécales (*Journ. physiol. et path. gén.*, 1911, XIII, 414-420).

269. Rohmann (F.). — Beobachtungen an Hunden mit Gallenfistel (*Pflüg. Archiv*, 1882, XXIX, 509-536).

270. Rollet. — *In* Herrmann's Handbuch, p. 123.

271 Rosenberg. — Ueber den Einfluss des Pankreas auf die Resorption der Nahrung (*Pflüg. Archiv*, 1898, LXX, 371-449).

272. Rosenfeld (G.). — Fettbildung (*Erg. der Physiol.*, 1902, I, 651-678, et 1903, II, 50-83).

273. — Gibt es eine fettige Degeneration? (*Verhandl. des Kongr. für inn. Medizin.*, 1897, 427-429).

274. Rosenheim. — On pancreatic lipase. — III. The separation of lipase from its coenzyme (*Journ. of physiol.*, 1910, XL, XII).

275. Rubner (M.). — Ueber die Ausnützung einiger Nahrungsmittel im Darmcanale des Menschen (*Zeitschr. für Biol.*, 1879, XV, 115-202).

276. — Ueber den Stoffverbrauch im hungernden Pflanzenfresser (*Zeitschr. für Biol.*, 1881, XVII, 214-238).

277. — Das Wachstumsproblem und die Lebensdauer des Menschen und einiger Säugetiere von energetischen Standpunkt aus betrachtet (*Arch. für Hygiene*, 1908, LXVI, 127-208).

278. Rudolf (J.). — Ueber das Fett des Blutes bei gesunden und kranken Pferden (*Zeitschr. für physiol. Chem.*, 1918, CI, 99-130).

S

279. Saccharof. — Das Eisen als das shatige Prinzip der Enzyme und der der lebendigen Substanz (Fischer, Iéna, 1902).

280. Saito. — Studien über die Spaltung und Resorption des Nahrungsfettes (Inaug. Dissert., Wurzburg, 1905).

281. Sawitch (V.-V.). — Physiologie de la sécrétion pancréatique (en russe) (Thèse inaug., Pétersbourg).

282. Schæffer (G.) et Terroine (E.). — Les ferments protéolytiques du suc pancréatique (*Journ. de physiol. et path. gén.*, 1910, XII, 884-890 et 905-919).

283. Schiff (M.). — Le suc intestinal des Mammifères comme agent de la digestion (*Arch. physiol.*, 1892, 5e série, IV, 699-702).

284. — Ueber die Rolle des pankreatischen Saftes und der Galle bei Aufnahme der Fette (*Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre der Menschen*, 1857, II, 345-356).

285. Schönborn (E. von). — Weitere Untersuchungen über den Stoffwechsel der Krustazeen (*Zeitschr. für Biol.*, 1912, LVII, 534-544).

286. Schöndorff (B.). — Ueber den Einfluss der Schilddrüse auf den Stoffwechsel (*Pflüg. Archiv*, 1897, LXVII, 395-442).

287. Schulz (J.-H.). — Untersuchung betreffend das Vorkommen eines cholesterinspaltenden Fermentes in Blut und Leber (*B. Z.*, 1912, XLII, 255-261).

288. Schultz (N.). — Ueber die Verteilung von Fett und Eiweiss beim mageren Thier, zugleich ein Beitrag zur Methode der Fettbestimmung (*Pflüg. Archiv*, 1897, LXVI, 145-166).

289. — Ueber den Fettgehalt des Blutes beim Hunger (*Pflüg. Archiv*, 1897, LXV, 299-307).

290. Schutz (Fr.). — Zusammensetzung und Stickstoffumsatz hungernder Schleien (*Arch. f. Physiol.*, 1913, 493-518).

291. Seitz (W.). — Die Leber als Vorrathskammer für Eiweissstoffe (*Pflüg. Archiv*, 1906, CXI, 309-334).

292. Shibata (N.). — Ein experimenteller Beitrag zur Kenntniss der Fettwanderung bei der Phosphorvergiftung mit Berücksichtigung der Herkunft des Fettes im Tierorganismus (*B. Z.*, 1911, XXXVII, 345-399).

293. Shimidzu. — Ein Beitrag zur Kumagawa-Sutoschen Fettbestimmungs-Methode (*B. Z.*, 1910, XXVIII, 237-273).

294. Sinn (C.). — Der Einfluss experimenteller Pankreasgangunterbindungen auf die Nahrungsresorption (Inaug. Dissert. Mediz. Fak., Marburg, 1907).

295. Slosse (A.) et Limbosh. — De l'action de la lipase du pancréas dans ses rapports avec la température du milieu (*Arch. int. phys.*, 1909, VIII, 432, 436).

296. Slowtzoff (B.). — Beiträge zur vergleichende Physiologie des Hungerstoffwechsels. — V. Der Hungerstoffwechsel der Mistkäfer (Geotropus stercoralis) (*B. Z.*, 1909, XIX, 504-508).

297. Stade (W.). — Untersuchungen über das fettspaltende Ferment des Magens (*Hofm. Beitr.*, 1903, III, 291-321).

298. Starkenstein (E.). — Ueber den Glykogengehalt der Tunicaten nebst Versuchen über die Bedeutung des Eisens für die quantitative Glykogenbestimmung (*B. Z.*, 1910, XXVII, 53-60).

299. Stassow (B.-D.). — Die Bedeutung der Resektion verschiedene Darmabschnitte für die Verdauung (*Zeitschr. für phys. Chem.*, 1911, LXXIV, 349-354).

300. Straus (J.). — Die chemische Zusammensetzung der Arbeitsbienen und Drohnen während ihrer verschieden Entwickluugsstadien (*Zeitschr. für Biol.*, 1911, LVI, 347-397).

301. Sudborough (J.) et Lloyd (L.). — Stereochemistry of unsaturated Carbon Compounds. — P. I. Etherification of substituted acrylic acids (*Journ. of the chemic. Society Trans.*, 1898, LXXIII, 81-96).

302. Sund (O.). — Underskelser over Brislingen i Norske Farvand (*Aarberet vedk. Norg. Fisk.*, 1911) (cité d'après Fage et Legendre).

T

303. Tamura (M.). — Fettverlust beim Trocknen des Fleisches (*B. Z.*, 1912, XLI, 78-101).

304. Tangl (Fr.). — Allgemeine biochemische Grundlagen der Ernährung (Handbuch der Biochemie, C. Oppenheimer, 1909, III, 1-55).

305. Terroine (E.-F.). — Action des électrolytes sur le dédoublement des graisses par le suc pancréatique (*C. R. Acad. sc.*, 1909, CXLVIII, 1215-1218).
306. — Sur la teneur en eau du sang (*C. R. Soc. biol.*, 1914, LXXVI, 523-525).
307. — Sur le rôle du suc pancréatique dans la digestion et l'absorption des graisses (*Journ. physiol. et path. gén.*, 1913, XV, 1124-1134).
308. — De l'existence d'une constante lipémique (*Journ. physiol. et path. gén.*, 1914, XVI, 212-222).
309. — Le transport des graisses. Variations lipocholestérinémiques au cours de l'inanition et de l'alimentation (*Journ. physiol. et path. gén.*, 1914, XVI, 386-397).
310. — Nouvelles recherches sur l'influence de l'inanition et de la suralimentation sur la teneur des tissus en substances grasses et en cholestérine (*Journ. physiol. et path. gén.*, 1914, XVI, 408-418).
311. — Étude sur la loi d'action de la maltase. Influence de la concentration du maltose (*C. R. Acad. sc.*, 1904, CXXXVIII, 778-779).
— Étude sur la loi d'action de la maltase. Influence de la concentration du maltose sur la vitesse d'action de la maltase (*C. R. Soc. biol.*, 1904, LVI, 496).
312. — La sécrétion pancréatique (éd. Hermann, Paris, 1913).
313. — Zur Kenntniss der Fettspaltung durch Pankreassaft (*B. Z.*, 1910, XXIII, 404-428 et 429-462).
314. — Action de la température sur la lipase pancréatique (*C. R. Soc. biol.*, 1910, LXVIII, 347-349).
315. — Influence de la réaction du milieu sur la lipase pancréatique (*C. R. Soc. biol.*, 1910, LXVIII, 404-406).
316. — Le suc pancréatique contient-il un ou plusieurs ferments saponifiants? (*Journ. physiol. et path. gén.*, 1911, XIII, 857-864).
317. — Action des sels biliaires sur la lipase pancréatique (*C. R. Soc. biol.*, 1910, LXVIII, 439, 518, 666, 754).
318. — Sur la teneur en eau du sang (*C. R. Soc. biol.*, 1914, LXXVI, 523-526).
319. — Disparition du pouvoir lipasique dans le suc pancréatique kinasé (*C. R. Soc. biol.*, 1908, LXV, 329-331).
320. — Constance de la concentration des organismes totaux en acides gras et en cholestérine. Évaluation des réserves de graisses (*C. R. Acad. sc.*, 1914, CLIX, 105-108).
321. — et Weill (J.). — Sur le rôle du suc pancréatique dans la digestion et l'absorption des graisses (*Journ. physiol. et path. gén.*, 1913, XV, 1148-1158).
322. — — Sur quelques conditions physiologiques de la saccharification de l'amidon par le suc pancréatique (*Journ. physiol. et path. gén.*, 1912, XIV, 437-452).
323. — — Indices lipocytiques des tissus au cours d'états physiologiques variés (*Journ. physiol. et path. gén.*, 1913, XV, 549-563).
324. Thaysen (Th.-E. Hess). — Beiträge zur physiologischen Chemie des Cholesterins und ter Cholesterinester. — II. Der Gehalt normaler Organe an Cholesterin und Cholesterinester (*B. Z.*, 1914, LXII, 115-130).
325. Thiroloix (J.). — Le diabète pancréatique (Paris, Masson, 1892).
326. Thomas (K.). — Ueber die Zusammensetzung von Hund und Katze während der ersten Verdoppelungsperioden des Geburtsgewichtes (*Arch. für Physiol.*, 1911, 9-38).

327. Tigerstedt (R.). — Die Physiologie des Stoffwechsels *in* Nagel, Handbuch der Physiologie des Menschen, I, II, 1, 495-509).

U

328. Umber (F.) et Brugsch (Th.). — Ueber die Fettverdauung in Magendarmkanal mit besonderer Berucksichtigung der Fettspaltung (*Arch. für exp. Path. u. Pharmak.*, 1906, LV, 164-178).
329. Underhill (F.-P.). — The metabolism of dogs witch functionnally resected small intestine (*Am. Journ. of physiol.*, 1911, XXVII, 366-382).

V

330. Visco (S.). — Contributo alla biologia degli enzimi. L'azione del calore, sulla lipasi ed amilasi del succo pancreatico (*C. R. Acad. d. Lincei*, 1910, XIX, 597-603).
331. — Contribution à la biologie des enzymes. L'action de la chaleur sur la lipase et sur l'amylase du suc pancréatique (*Arch. ital. de biol.*, 1910, LIV, 243-249).
332. Visentini (A.). — Sulla funzione del pancreas (*Gaz. med. Ital.*, 1907, LVIII, 431-434).
333. — Sulla funzione del secreto pancreatico nella digestione e nell' assorbimento intestinale dei grassi (*Arch. di fisiologia*, 1910, VIII, 144-156).
334. Voit (C.). — Ueber die Zersetzungsvorgänge in Thierkörper bei Futterung mit Fleisch und Fett (*Zeitschr. für Biol.*, 1873, IX, 1-40).
335. — — Beiträge zur Biologie (Jubiläumsschrift für Th. Bischoff, Stuttgart, 1882) (cité d'après Munk, Resorption, dans *Ergebnisse der Physiologie*, 1902, I, 296-329).
336. — Gewichte der Organe eines wohlgenährten und eines hungernden Hundes (*Zeitschr. für Biol.*, 1894, XXX, 510-522).
337. Volhard (F.). — Ueber Resorption und Fettspaltung im Magen (*Münch. med. Woch.*, 1900, 141-146 et 194-196).
338. — — Ueber das fettspaltende Ferment des Magens (*Zeitschr. für klin. Mediz.*, 1901, XLII, 414-429).
339. — — Ueber das fettspaltende Ferment des Magens (*Zeitschr. f. klin. Mediz.*, 1901, XLIII, 397-419).

W

340. Walther (A.). — Excitabilité sécrétoire spécifique de la muqueuse du canal digestif. Sécrétion pancréatique (*Arch. Sc. biol.*, 1889, VII, 1-87).
341. Watanabe (R.). — Ein weiterer Beitrag zur Kumagawa-Sutoschen Fettbestimmungs Methode (*B. Z.*, 1912, XLI, 71-77).
342. Weinmann (A.). — Ueber die Absonderung des Bauchspeichels (*Zeitschr. für rationnelle Med.*, 1853, N. F. III , 247-260).
343. Weill (J.). — Teneur en acides gras et en cholestérine de la peau et de ses annexes (*Journ. physiol. et path. gén.*, 1914, XVI, 188-191).
344. Weinland (E.). — Ueber die Stoffumsetzungen während der Meta-

morphose der Fleischfliege (Calliphora vomitoria) (*Zeitschr. für Biol.*, 1906, LVII, 186-231).

345. Widal (F.), Weill (A.) et Laudat (M.). — La lipémie des brightiques ; rapports de la rétinite des brightiques avec l'azotémie et la cholestérinémie (*Semaine méd.*, 1912, XXXII, 529-531).

346. Wiedemann (H.-K.). — Zur Lehre der Verdauungstörungen bei Störungen in der Gallenabsonderung (*Zeitschr. für phys. Chem.*, 1912 LXXXI, 420-424).

347. Winternitz (H.). — Ueber Iodfette und ihr Verhalten im Organismus nebst Untersuchungen über das Verhalten von Iodkalien in den Geweben des Körpers (*Zeitschr. für physiol. Chem.*, 1898, XXIV; 425-448).

348. Winternitz (H.). — Findet im unmittelbarer Uebergang von Nahrungsfetten in die Milchstatt (*Deut. mediz. Woch.*, 1897, n° 30).

349. Wohlgemuth (J.). — Ueber den Sitz der Fermente im Huhnerei (*Zeitschr. für physiol. Chem.*, 1905, XLI, 540-545).

350. — Untersuchung über den Pankreassaft des Menschen (*B. Z.*, 1912, XXXIX, 302-323).

351. Wroblewski (A.). — Ueber den Buchner'schen Heepresssaft (*Journ. pr. Chem.*, 1901, LXIV, 1-70).

Z

352. Zawilski. — Dauer und Umfang des Fettstromes durch den Brust, gang nach Fettgenuss (*Arb. aus der physiol. Anstalt zu Leipzig*- 1876, XI, 147-167).

353. Zinsser. — Ueber den Umgang der Verdauung im Magen (*Hofm. Beitr.* 1905, VII, 31-50).

TABLE DES MATIÈRES
CONTENUES DANS CE VOLUME

CONTRIBUTION A LA CONNAISSANCE DE LA PHYSIOLOGIE DES SUBSTANCES GRASSES ET LIPOIDIQUES

PREMIÈRE PARTIE

Pages.

La teneur en graisses et en cholestérine des organismes et des organes ; influence des états de nutrition 10

SECTION I. — Les acides gras et la cholestérine dans l'organisme total chez les sujets normaux et inanitiés 16

Chapitre premier. — *Les acides gras et la cholestérine dans l'organisme total des Vertébrés chez les sujets normaux et inanitiés.* 19

§ A. — Homéothermes 24
§ B. — Poikilothermes 29
§ C. — Distinction quantitative entre les acides gras de l'organisme : élément constant, élément variable ; fixité du taux de la cholestérine 33

Chapitre II. — *Les acides gras et la cholestérine dans l'organisme total des Invertébrés* 37

Chapitre III. — *Signification physiologique de la distinction quantitative entre les acides gras et de la teneur en cholestérine* 45

§ A. — Les acides gras 45
§ B. — La cholestérine 59

SECTION II. — La répartition des acides gras et de la cholestérine dans les tissus ; influence de l'inanition et de l'alimentation 61

Chapitre premier. — *Les acides gras et la cholestérine dans les tissus d'animaux normaux* 66

§ A. — Lapin 67
§ B. — Chien 67
§ C. — Pigeon 68

Chapitre II. — *Les acides gras et la cholestérine dans les tissus d'animaux inanitiés* 69

§ A. — Lapin 70
§ B. — Chien 71
§ C. — Pigeon 74

Pages.

CHAPITRE III. — *Les acides gras et la cholestérine chez les animaux en digestion ou suralimentés* 76

§ A. — Indices lipocytiques des tissus d'animaux en digestion 76

§ B. — Indices lipocytiques des tissus d'animaux suralimentés 79

CHAPITRE IV. — *Signification des variations de la teneur des tissus en acides gras et en cholestérine sous l'influence de l'inanition ou de l'engraissement* 87

§ A. — Cholestérine 87

§ B. — Acides gras 88

DEUXIÈME PARTIE

De la pénétration des matières grasses dans l'organisme et des mécanismes qui y président 95

SECTION I. — ORGANES ET SUCS CONCOURANT A LA DIGESTION DES CORPS GRAS 98

CHAPITRE PREMIER. — *Estomac* 99

§ A. — Rôle de l'estomac dans la digestion des graisses 99

§ B. — Présence d'une lipase dans le suc gastrique. 106

CHAPITRE II. — *Intestin* 118

§ A. — Rôle de l'intestin dans la digestion des graisses 119

§ B. — De l'existence d'une lipase entérique 122

CHAPITRE III. — Foie et pancréas 123

§ A. — Retentissement de la suppression de la bile sur la digestion des graisses et l'absorption 125

§ B. — Retentissement sur la digestion des graisses de la suppression du pancréas 128

§ C. — Action du suc pancréatique sur les graisses. 145

§ D. — Action de la bile 148

SECTION II. — SUR LE RÔLE DU SUC PANCRÉATIQUE DANS LA DIGESTION ET L'ABSORPTION DES GRAISSES 153

CHAPITRE PREMIER. — *Pouvoir saponifiant du suc pancréatique vis-à-vis des diverses graisses neutres* 157

§ A. — Saponification des triglycérides 158

§ B. — Saponification des corps gras naturel 161

CHAPITRE II. — *Absorption de diverses graisses neutres* 167

SECTION III. — LA LIPASE PANCRÉATIQUE 179

CHAPITRE PREMIER. — *Les conditions d'action de la lipase* 186

Pages.

§ A. — Influence de la concentration du ferment... 187
§ B. — Influence de la concentration de la substance à dédoubler..... 189
§ C. — Action de la température..... 195
§ D. — Action de la réaction du milieu..... 201
§ E. — Action des produits de réaction..... 207
§ F. — Action des électrolytes..... 225
§ G. — Action simultanée de la trypsine et des produits d'hydrolyse des protéiques..... 253
§ H. — Action de la bile..... 261

CHAPITRE II. — *Nature unitaire ou plurale de la lipase pancréatique; ses caractéristiques*..... 288

§ A. — Le suc pancréatique contient-il un ou plusieurs ferments saponifiants?..... 289
§ B. — Caractéristiques biochimiques de la lipase pancréatique 300

TROISIÈME PARTIE

Le mouvement des substances grasses et lipoïdiques dans l'organisme ; variations quantitatives des lipoïdes du sang..... 322

CHAPITRE PREMIER. — *Les acides gras et la cholestérine du sang normal; de l'existence d'une constante lipémique*..... 325

§ A. — Les lipoïdes totaux..... 326
§ B. — Les acides gras et la cholestérine ; variations comparées 330
§ C. — Existence d'une constante lipémique..... 333

CHAPITRE II. — *Les acides gras et la cholestérine du sang lors de l'introduction de quantités supplémentaires de graisses*..... 337

§ A. — Absorption des graisses..... 337
§ B. — Inanition..... 342
§ C. — Phlorizine..... 350

CHAPITRE III. — *Les lipoïdes sanguins lors de saignées abondantes et répétées* 354

§ A. — Le sang total..... 355
§ B. — Les globules..... 357
§ C. — Le sérum..... 358
§ D. — Les tissus..... 359

CONCLUSIONS GÉNÉRALES..... 367
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE..... 377

3089-21. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

MBL WHOI Library - Serials
5 WHSE 02534